

2002-247412/30 B05 SANY 2000.06.09
SANKYO CO LTD *JP 2001354563-A
2000.06.09 2000-172825(+2000JP-172825) (2001.12.25) A61K
31/426, 31/427, 31/4439, A61P 3/06, 43/00 // C07D 277/34, 409/12,
417/12
Medicine comprising substituted benzylamine, having inhibitory
activity of ileo type bile acid transporter, useful in the treatment of
hyperlipemia or arteriosclerosis
C2002-074512

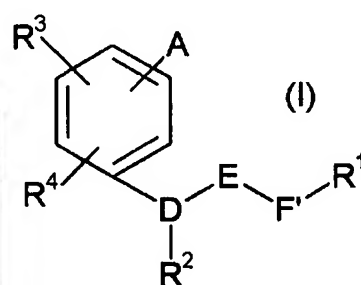
NOVELTY

New inhibitor of ileo type bile acid transporter comprises
substituted benzylamine group, their pharmacologically acceptable
salts, their ester or their derivatives.

DETAILED DESCRIPTION

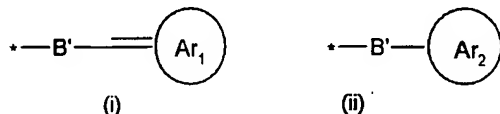
New inhibitor of ileo type bile acid transporter comprises
substituted benzylamine of formula (I), their pharmacologically
acceptable salts, their ester or their derivatives as active ingredient.

B(6-H, 7-H, 14-F6, 14-F7, 14-L6) .4



R^1, R^2 = 3-10C cycloalkyl which may or may not be substituted, 6-10C
aryl which may or may not be substituted or heterocycle
which may or may not be substituted;
 R^3, R^4 = H or a base selected from e.g. halo, 1-6C (halo)alkyl;
A = a base of formula (i) or (ii);

JP 2001354563-A+



B' = a single bond or 1-6C alkylene;
Ar₁ and Ar₂ = heterocycle substituted with oxo or thioxo
D = a base having CH or nitrogen atom;
E = O, X, a base having -NH- or -NHCO-;
F' = a single bond or 1-6C alkylene.

ACTIVITY

Antilipemic; Antiarteriosclerotic.

MECHANISM OF ACTION

Ileo type bale acid transporter inhibitor.

USE

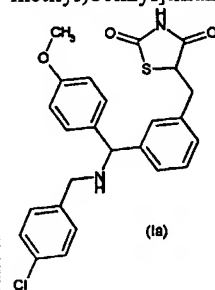
(I) is effective for the prevention or treatment of hyperlipemia or
arteriosclerosis.

ADVANTAGE

(I) has excellent inhibitory activity of ileo type bale acid
transporter.

SPECIFIC COMPOUNDS

Typical examples of (I) are 5-[3-((1-fluorophenyl)ethylamino)-(4-
methoxyphenyl)methyl]benzyl]thiazolidin-2,4-dione and 5-[3-((1-(4-
chlorophenyl)ethylamino)-(4-methoxyphenyl)-
methyl)benzyl]thiazolidin-2,4-dione of formula (Ia).



EXAMPLE

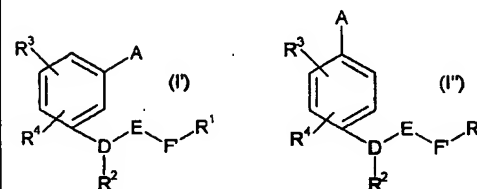
JP 2001354563-A+/1

2002-247412/30

To isomer A (510 mg) of 3-[phenyl-((1R)-1-
phenylethylamino)methyl]benzaldehyde dissolved in toluene (10 ml)
were added 2,4-thiazolidinedione (280 mg), piperidine (0.03 ml) and
acetic acid (0.02 ml), and the whole was refluxed with heating for 3
hours. After ordinary work up, free isomer A of 5-[3-(phenyl-((1R)-1-
phenylethylamino)methyl)benzylidene]thiazolidin-2,4-dione (650 mg)
was obtained as yellow oil. The obtained free isomer A (650 mg) in
ethyl acetate and 4N HCl-ethyl acetate were mixed to give
hydrochloride of isomer A as yellow powder (530 mg, m.pt. 189-
191°C).

DEFINITIONS

Preferred Definitions: The inhibitor of ileo type bale acid
transporter preferably comprises substituted benzylamine of formula
(I') or (I''), their salts, their ester or their derivatives.



R^1 = phenyl, 3-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,4-
dichlorophenyl; .
 R^2 = phenyl, 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl or 4-methoxyphenyl; and
 R^3 and R^4 = H.
(172pp137DwgNo.0/0)

JP 2001354563-A/2

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
A 6 1 K 31/426		A 6 1 K 31/426	4 C 0 3 3
31/427		31/427	4 C 0 6 3
31/4439		31/4439	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/06		A 6 1 P 3/06	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
審査請求 未請求 請求項の数47 O L (全 172 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-172825(P2000-172825)

(22) 出願日 平成12年6月9日(2000.6.9)

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72) 発明者 石原 貞夫

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 藤田 岳

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(74) 代理人 100081400

弁理士 大野 彰夫 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換ベンジルアミン類を含有する医薬

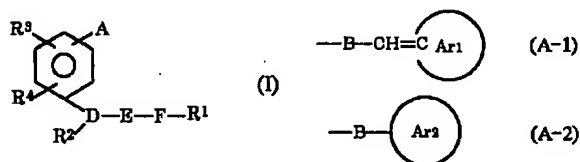
(57) 【要約】

阻害剤。

【課題】 本発明は、優れた回腸型胆汁酸トランスポーター阻害作用を有する置換ベンジルアミン類、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体に関する。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】



[上記式中、 R^1 、 R^2 は、 C_6-C_{10} アリール基； R^3 、 R^4 は、水素原子；Aは、上記式 (A-1) 又は (A-2) (式中、Bは、単結合、 C_1-C_6 アルキレン基；環 Ar_1 、 Ar_2 は、オキソ又はチオオキソで1乃至2個置換された複素環基；) を有する基；Dは、CHを有する基；Eは、 ---NH--- を有する基；Fは、 C_1-C_6 アルキレン基；]を有する回腸型胆汁酸トランスポーター

特開平8-337569

(43) 公開日 平成8年(1996)12月24日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 207/14			C 0 7 D 207/14	
A 6 1 K 31/445			A 6 1 K 31/445	
C 0 7 D 211/32			C 0 7 D 211/32	
211/36			211/36	
211/58			211/58	
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 39 頁) 最終頁に続く				

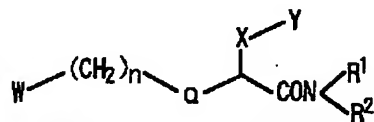
(21) 出願番号	特願平7-149146	(71) 出願人	000001856 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
(22) 出願日	平成7年(1995)6月15日	(72) 発明者	橋本 俊彦 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
		(72) 発明者	齋藤 公司 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
		(72) 発明者	藤林 玄二 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 大野 彰夫 (外2名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 鎮痛活性物質

(57) 【要約】

【構成】 以下の式：

【化1】



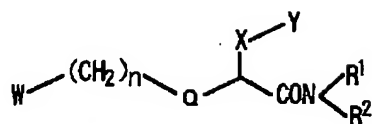
(式中、X は単結合又はメチレン基等を示し；Y はフェニル基又はナフチル基等を示し、R¹及びR²はそれぞれ独立にメチル基又はベンジル基等を示し、Qは -CH₂CH₂-, -CONH-, -CH₂CO- 等を示し；n は 0～5の整数を示し；W は置換基を有する1-ピペリジニル基等を示す) で示される化合物。

【効果】 モルヒネに匹敵する強力な鎮痛作用を有するので、鎮痛剤の有効成分として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 以下の式：

【化1】



〔式中、X は単結合を示すか、又はメチレン基、イオウ原子、若しくは酸素原子を示し；Y は置換若しくは無置換のアリール基又はヘテロアリール基を示し；R¹及びR²はそれぞれ独立に低級アルキル基、アラールキル基、シクロアルキル基、又は置換若しくは無置換のアリール基又はヘテロアリール基を示すか、あるいはR¹及びR²が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに置換若しくは無置換の環状アミノ基を示し；Qは -CH₂CH₂-, -CH₂C(=O)-, -COCH₂-, -CH₂NR³-, -NR³CH₂-, -CONR³-, 及び -NR³CO- からなる群から選ばれる基（R³は水素原子、低級アルキル基、又は低級アルコキシカルボニル基を示す）；n は 0 ないし 5 の整数を示し；W は置換基を有するヘテロシクロアルキル基を示す〕で示される化合物。

【請求項2】 Xが単結合、メチレン、又はイオウ原子であり；Yがナフチル基、置換若しくは無置換のフェニル基、チエニル基、インドリル基、又はチアゾリル基であり；R¹及びR²がそれぞれ独立に水素原子（ただし同時に水素原子を示すことはない）、低級アルキル基、置換若しくは無置換のベンジル基、ベンズヒドリル基、4～8員環シクロアルキル基、1,2-ジフェニルエチル基、又はアダマンチル基であるか、-NR¹R²が1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル基又は1-モルホリノ基であり；nが0, 1, 2, 又は3であり；Qが -CH₂CH₂-, -COCH₂-, -CH₂NH-, 及び -CONH- からなる群から選ばれる基であり；Wが置換基を有する1-ピペリジニル基、置換基を有する1-ピペラジニル基、置換基を有する1-ピロリジニル基である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 Xが単結合、メチレン、又はイオウ原子であり；Yが1-ナフチル基、2-ナフチル基、フェニル基、パラヒドロキシフェニル基、2-チエニル基、4-チアゾリル基、3,4-ジクロロフェニル基、又は3-インドリル基であり；R¹及びR²がそれぞれ独立に水素原子（同時に水素原子を示すことはない）、メチル基、ベンジル基、ベンズヒドリル基、tert-ブチル基、シクロヘキシル基、2-メトキシベンジル基、1,2-ジフェニルエチル基、3,5-ジトリフルオロメチルベンジル基、又はアダマンチル基であるか、-NR¹R²が1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル基又は1-モルホリノ基であり；nが0, 1, 2, 又は3であり；Qが -CH₂CH₂-, -COCH₂-, -CH₂NH-, 及び -CONH- からなる群から選ばれる基であり；Wが4-アセチルアミノ-4-フェニル-1-ピペリジニル基；4-アセチル-4-フェニル-1-ピペリジニル基；4-カルバモイル-1-ピペラジニル基；4-アセチル-1-ピペラジニル基；

4-オキシ-1-ピペリジニル基；4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジニル基；4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル基；3-アセチルアミノ-1-ピロリジニル基；1-フェニル-1,3,8-トリアザ-4-オキソスピロ[4,5]デカン-8-イル基；4-(2-オキシ-1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル基である請求項2に記載の化合物。

【請求項4】 Xが単結合、メチレン(-CH₂)、又はイオウ原子であり；Yが2-ナフチル基、1-ナフチル基、フェニル基、3,4-ジクロロフェニル基であり；R¹がメチル基であり、かつR²がベンジル基であるか、又は-NR¹R²が1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル基であり；nが1であり；Qが-CONH-又は-CH₂CH₂-であり；Wが4-アセチルアミノ-4-フェニル-1-ピペリジニル基、4-アセチル-1-ピペラジニル基、又は4-アセチル-4-フェニル-1-ピペリジニル基である請求項3に記載の化合物。

【請求項5】 請求項1ないし4のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含む鎮痛剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、鎮痛活性物質として有用な新規化合物に関するものである。

【0002】

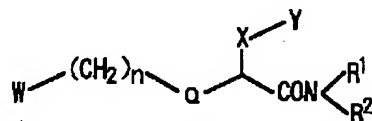
【従来の技術】 欧州特許公開第 443132 A1号には、タチキニン(tachykinin)レセプター・アンタゴニスト作用を有するプロリルナフチルアラニンアミド類が開示されており、例えば、FK-888〔トランス-4-ヒドロキシ-1-((1-メチル-1H-インドール-3-イル)カルボニル-L-プロリル-N-メチル-3-(2-ナフタレニル)-N-(フェニルメチル)-L-アラニンアミド〕が具体的に教示されている。この刊行物には、上記の化合物の鎮痛作用についての記載はない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】 本発明の目的は、強力な鎮痛作用を有し、鎮痛剤の有効成分として有用な化合物を提供することを目的としている。本発明者はこのような課題を解決すべく鋭意努力した結果、下記の式で示されるカボキサミド誘導体がモルヒネに匹敵する強力な鎮痛作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち本発明は、下記の式：

【0004】

【化2】



【0005】 〔式中、X は単結合を示すか、又はメチレン基、イオウ原子、若しくは酸素原子を示し；Y は置換若しくは無置換のアリール基又はヘテロアリール基を示し；R¹及びR²はそれぞれ独立に低級アルキル基、アラール

キル基、シクロアルキル基、又は置換若しくは無置換のアリール基又はヘテロアリール基を示すか、あるいは R^1 及び R^2 が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに置換若しくは無置換の環状アミノ基を示し；Qは $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CONR}^3-$ 、及び $-\text{NR}^3\text{CO}-$ からなる群から選ばれる基（ R^3 は水素原子、低級アルキル基、又は低級アルコキシカルボニル基を示す）；nは0ないし5の整数を示し；Wは置換基を有するヘテロシクロアルキル基を示す]で示される化合物を提供するものである。

【0006】本発明の好ましい態様として、Xが単結合、メチレン、又はイオウ原子であり；Yがナフチル基、置換若しくは無置換のフェニル基、チエニル基、インドリル基、又はチアゾリル基であり； R^1 及び R^2 がそれぞれ独立に水素原子（ただし同時に水素原子を示すことはない）、低級アルキル基、置換若しくは無置換のベンジル基、ベンズヒドリル基、4～8員環シクロアルキル基、1,2-ジフェニルエチル基、又はアダマンチル基であるか、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ が1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル基又は1-モルホリノ基であり；nが0, 1, 2, 又は3であり；Qが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、及び $-\text{CONH}-$ からなる群から選ばれる基であり；Wが置換基を有する1-ピペリジニル基、置換基を有する1-ピペラジニル基、置換基を有する1-ピロリジニル基である上記化合物が提供される。

【0007】さらに好ましい態様として、Xが単結合、メチレン、又はイオウ原子であり；Yが1-ナフチル基、2-ナフチル基、フェニル基、パラヒドロキシフェニル基、2-チエニル基、4-チアゾリル基、インドリル基、3,4-ジクロロフェニル基、又は3-インドリル基であり； R^1 及び R^2 がそれぞれ独立に水素原子（同時に水素原子を示すことはない）、メチル基、ベンジル基、ベンズヒドリル基、tert-ブチル基、シクロヘキシル基、2-メトキシベンジル基、1,2-ジフェニルエチル基、3,5-ジトリフルオロメチルベンジル基、又はアダマンチル基であるか、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ が1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル基又は1-モルホリノ基であり；nが0, 1, 2, 又は3であり；Qが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、及び $-\text{CONH}-$ からなる群から選ばれる基であり；Wが4-アセチルアミノ-4-フェニル-1-ピペリジニル基；4-アセチル-4-フェニル-1-ピペリジニル基；4-カルバモイル-1-ピペラジニル基；4-アセチル-1-ピペラジニル基；4-オキソ-1-ピペリジニル基；4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジニル基；4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル基；3-アセチルアミノ-1-ピロリジニル基；1-フェニル-1,3,8-トリアザ-4-オキソスピロ[4,5]デカン-8-イル基；4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル基である上記化合物；並びに、Xが単結合、メチレン（ $-\text{CH}_2$ ）、又はイオウ原子であり；Yが2-ナフチル基、1-ナフチル基、フェニル基、3,4-ジクロロフェニル基であり； R^1 がメチル

基であり、かつ R^2 がベンジル基であるか、又は $-\text{NR}^1\text{R}^2$ が1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル基であり；nが1であり；Qが $-\text{CONH}-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり；Wが4-アセチルアミノ-4-フェニル-1-ピペリジニル基、4-アセチル-1-ピペラジニル基、又は4-アセチル-4-フェニル-1-ピペリジニル基である上記化合物が提供される。

【0008】上記の一般式において、Xが単結合を示す場合には、Qとカルボキサミド基が置換した炭素原子とYで示される置換若しくは無置換のアリール基又はヘテロアリール基とが直接結合していることを示す。本発明の化合物では、Xが単結合、メチレン基（ $-\text{CH}_2$ ）、又はイオウ原子であることが好ましく、Xが単結合又はメチレン基であることがより好ましく；Xが単結合であることが特に好ましい。

【0009】Yはアリール基又はヘテロアリール基、好ましくは5ないし10員環を有するアリール基又はヘテロアリール基を示し、より具体的には、Yとして置換若しくは無置換のフェニル基、又は置換若しくは無置換のナフチル基などの5ないし10員環を有するアリール基；あるいは、ピリジン、フラン、チオフェン、チアゾール、インドール、若しくはイミダゾール等の1又は2以上のヘテロ原子を含む置換若しくは無置換の5ないし10員環を有するヘテロアリール基などを用いることができる。上記のアリール基又はヘテロアリール基は、例えば1または2以上、好ましくは1～3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子であるハロゲン原子、トリフルオロメチル基などのハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル置換若しくは無置換のアミノ基、メチレンジオキシ基などを挙げることができる。より具体的には、このようなアリール基として、置換若しくは無置換の2-ナフチル基若しくは1-ナフチル基、無置換フェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、又は、パラヒドロキシフェニル基などを用いることができる。また、チエニル基、チアゾリル基、インドリル基、イミダゾリル基、ピリジニル基、フリル基などのヘテロアリール基を用いることができるが、これらのヘテロアリール基は置換若しくは無置換のいずれでもよく、任意の位置でXに結合していてもよい。これらのうち、2-ナフチル基、1-ナフチル基、又は3,4-ジクロロフェニル基が好ましく、2-ナフチル基又は1-ナフチル基がより好ましく、2-ナフチル基が特に好ましい。

【0010】 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に、水素原子、低級アルキル基、アラルキル基、シクロアルキル基、又は置換若しくは無置換のアリール基又はヘテロアリール基を示すが、両者が同時に水素原子を示すことはない。本明細書において、低級アルキル基とは炭素数1～6程度の直鎖または分枝を有するアルキル基をいい、より具

体的には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、又は2-エチルブチルなどを用いることができる。これらのうち、メチル基またはエチル基が好ましく、メチル基がより好ましい。

【0011】 R^1 及び R^2 が示すアラルキル基としては、好ましくはアリール低級アルキル基を用いることができる。アリール基および低級アルキル基としては、例えば上記に例示したものをを用いることができ、より具体的には、アリール基として置換若しくは無置換のフェニル基、低級アルキル基としてメチル基またはエチル基が好ましい。さらに具体的には、アラルキル基として、無置換ベンジル基、又は2-メトキシベンジル基若しくは3,5-ビストリフルオロメチルベンジル基などの置換ベンジル基、ベンズヒドリル基、1,2-ジフェニルエチル基などを用いることができる。 R^1 及び R^2 が示すシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、アダマンチル基の他、これらのシクロアルキル基に例えば1又は2以上のメチル基、エチル基等の低級アルキル基が置換した置換シクロアルキル基（メチルシクロプロピル基、ジメチルシクロプロピル基、2-メチルシクロブチル基等）を用いることができる。

【0012】 R^1 及び R^2 が示す置換若しくは無置換のアリール基又はヘテロアリール基としては、上記に説明したものをを用いることができ、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、チエニル基、又はフリル基などを用いることができる。また、 R^1 及び R^2 が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに置換若しくは無置換の環状アミノ基を形成してもよい。例えば、 $-NR^1R^2$ が1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル基、モルホリノ基、2,3-ジヒドロイソインドリル基などを形成してもよい。

【0013】 Q は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}R^3-$ 、 $-\text{NR}^3\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CONR}^3-$ 、及び $-\text{NR}^3\text{CO}-$ からなる群から選ばれる基を示し、 R^3 は水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基を示す。本明細書において、低級アルコキシ基とは炭素数1～6程度の直鎖または分枝を有するアルコキシ基をいう。より具体的には、低級アルコキシカルボニル基の低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*s*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、イソペントキシ、2-メトキシブトキシ、ネオペントキシ、1-エトキシプロピル、*n*-ヘキ

ソキシ、イソヘキソキシ、4-メトキシペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、1-メチルペントキシ、3,3-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、1,1-ジメチルブトキシ、1,2-ジメチルブトキシ、1,3-ジメチルブトキシ、2,3-ジメチルブトキシ、又は2-エチルブトキシなどを用いることができる。これらのうち、 R^3 は水素原子またはメチル基であることが好ましい。 n は0～5の整数、好ましくは0～3、より好ましくは1または2、特に好ましくは1を示す。 n が0を示す場合、上記の Q と W （置換基を有するヘテロシクロアルキル基）とは単結合を介して直接結合していることを示す。

【0014】 W が示す置換基を有するヘテロシクロアルキル基は、1または2以上のヘテロ原子、好ましくは1または2以上の窒素原子、より好ましくは1または2個の窒素原子を含むシクロアルキル基であって、環上に1または2個以上の任意の置換基を有するものであれば特に限定されることはない。ヘテロシクロアルキル環としては、例えば3～8員環、好ましくは4～6員環、特に好ましくは6員環を用いることができ、より具体的には、アゼチジン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、又はチオモルホリン、好ましくは、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、又はアゼチジン、特に好ましくはピペリジン又はピペラジンなどを用いることができる。これらのヘテロシクロアルキル環は、好ましくは、シクロアルキル環に含まれるヘテロ原子、好ましくは窒素原子によって $(\text{CH}_2)_n-Q$ で示されるメチレン基（または n が0を示す場合には Q ）と結合することができる。

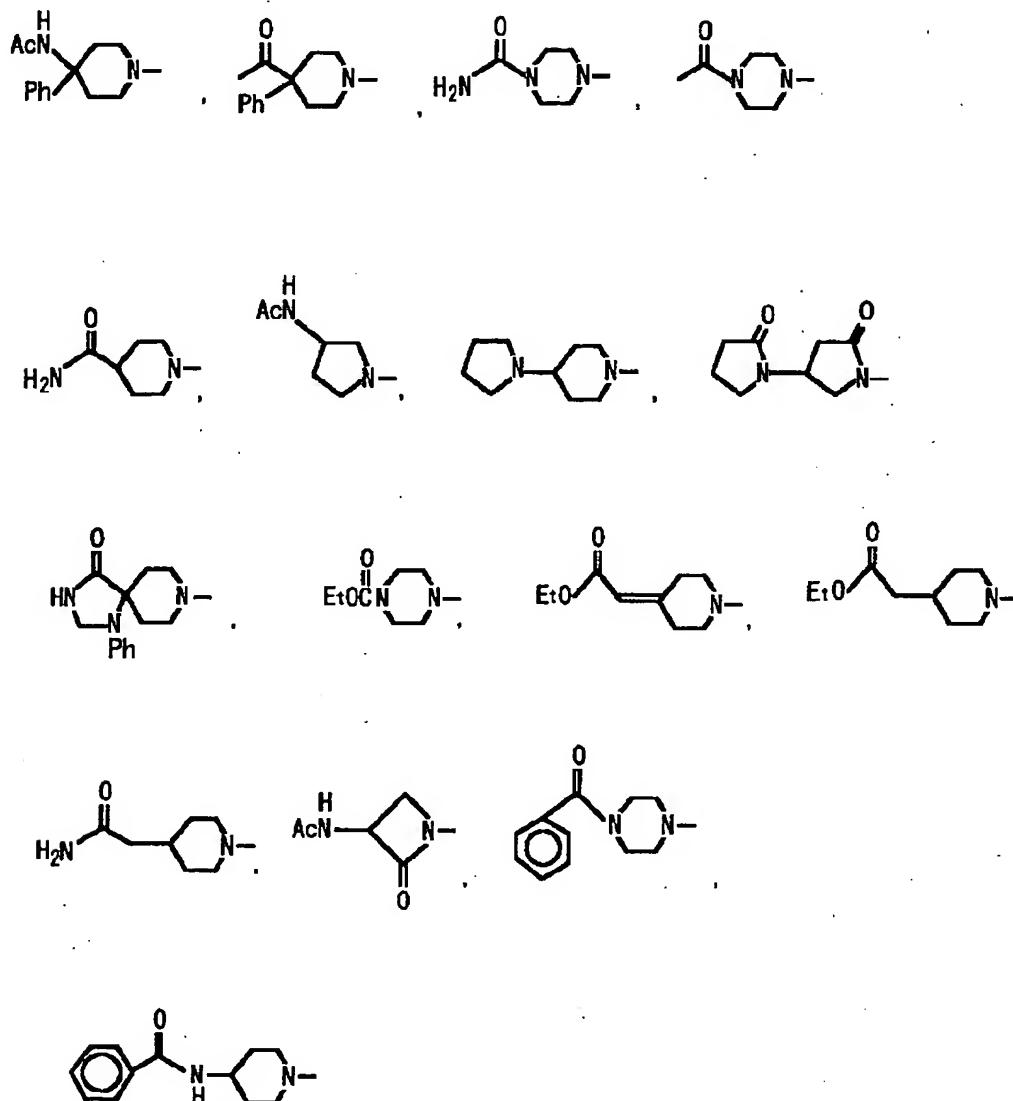
【0015】ヘテロシクロアルキル基のヘテロシクロアルキル環上に置換する置換基は特に限定されないが、一例を挙げれば、メチル基などの低級アルキル基、アセチル基などの低級アルカノイル基、アセチルアミノ基などの低級アルカノイルアミノ基、トリフルオロメチル基などのハロゲン化低級アルキル基、シクロヘキシル基などのシクロアルキル基、カルボニル基、エトキシカルボニル基などの低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルバモイル基、フェニル基などの置換若しくは無置換のアリール基などを挙げることができ、これらの基は、例えば上記に例示したような置換基の1種または2種以上によりさらに置換されていてもよく、また、ヘテロ原子を含むことができる場合には1または2以上の任意のヘテロ原子を有していてもよい。さらに、ヘテロシクロアルキル環上に置換する置換基としては、ヘテロシクロアルキル環とスピロとなったシクロアルキル環を用いてもよい。このような場合、スピロとなるシクロアルキル環は1または2以上のヘテロ原子、好ましくは1または2個の窒素原子を含んでいてもよく、その環上には、例えば上記に例示した置換基の1種または2種以上を有していてもよい。

【0016】以下に置換基を有するヘテロシクロアルキル基の一例を具体的に例示するが、W はこれらに限定されることはない。これらのうち、4-アセチルアミノ-4-フェニルピペリジン、4-アセチル-4-フェニルピペリジ

ン、4-カルバモイルピペラジン、又は4-アセチルピペラジンなどを好適に用いることができる。

【0017】

【化3】



【0018】本発明の化合物のうち、X が単結合、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、又はイオウ原子である化合物；Y が1-ナフチル基、2-ナフチル基、フェニル基、パラヒドロキシフェニル基、2-チエニル基、4-チアゾリル基、3,4-ジクロロフェニル基である化合物； R^1 及び R^2 がそれぞれ独立に水素原子（同時に水素原子を示すことはない）、メチル基、ベンジル基、ベンズヒドリル基、tert-ブチル基、シクロヘキシル基、2-メトキシベンジル基、1,2-ジフェニルエチル基、3,5-ビストリフルオロメチルベンジル基、又はアダマンチル基であるか、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ が1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル基又は1-モルホリノ基である化合物；n が0, 1, 2, 又は3である化合物；Qが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、及び $-\text{CONH}-$ である化合物；W が4-アセチルアミノ-4-フェニル-1-ピペリジニル基；4-アセチル-4-フェニル-1-ピペリジニル基；

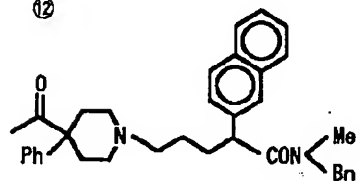
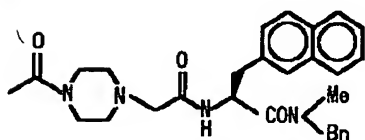
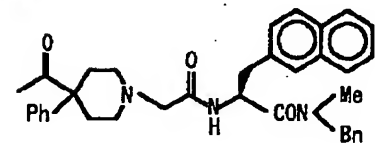
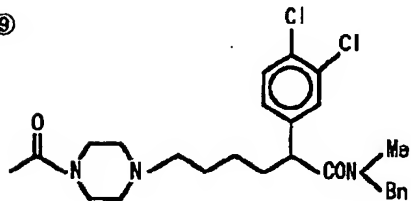
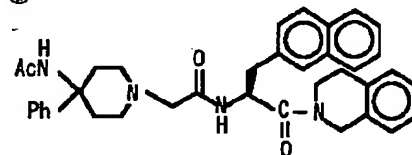
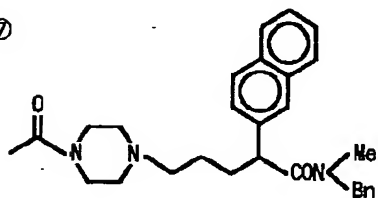
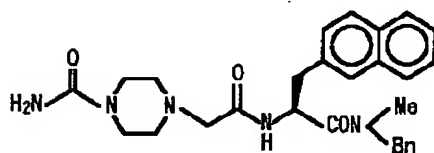
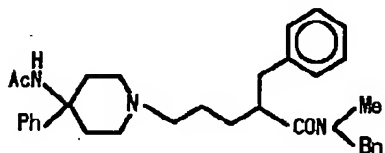
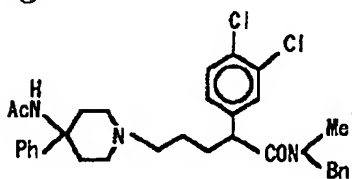
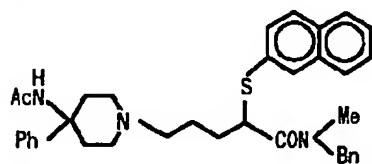
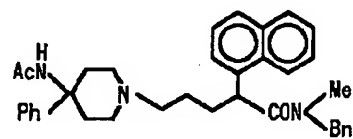
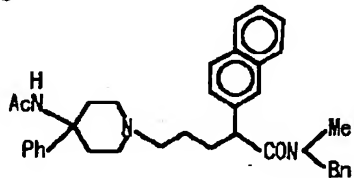
4-カルバモイル-1-ピペラジニル基；4-アセチル-1-ピペラジニル基；4-オキシ-1-ピペリジニル基；4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジニル基；4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル基；3-アセチルアミノ-1-ピロリジニル基；1-フェニル-1,3,8-トリアザ-4-オキソスピロ[4,5]デカン-8-イル基；4-(2-オキシ-1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル基である化合物などは本発明の好ましい化合物である。

【0019】また、これらのうち、X が単結合、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、又はイオウ原子である化合物；Y が2-ナフチル基、1-ナフチル基、フェニル基、3,4-ジクロロフェニル基である化合物； R^1 がメチル基であり、かつ R^2 がベンジル基であるか、又は $-\text{NR}^1\text{R}^2$ が1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル基である化合物；n が1である化合物；Q が $-\text{CO}-\text{NH}-$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である化合物；W が4-

【0020】本発明の化合物のうち特に好ましい化合物を以下に具体的に例示するが、本発明の範囲は下記のも

【0 0 2 1】

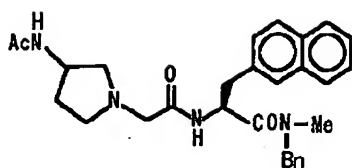
【化4】



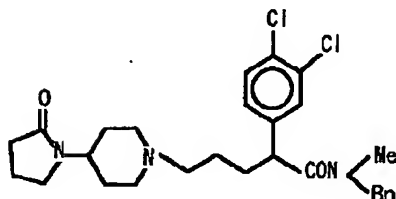
【0022】

【化5】

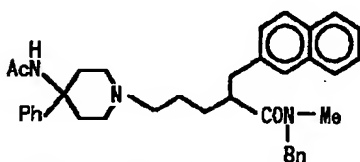
⑬



⑮



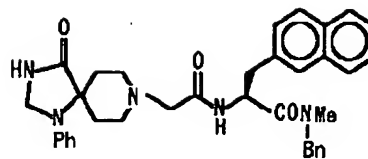
⑰



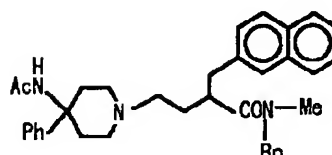
【0023】本発明の上記化合物において、Q 及び X がそれぞれ置換する炭素原子は不斉炭素であり、また、Y、R¹、R²、および/または W で示される基は場合によって1または2以上の不斉炭素を有することがある。従って、本発明の化合物には、これらの不斉炭素に基づく光学異性体が存在しており、または2以上の光学異性体に基づくジアステレオ異性体が存在する場合があるが、このような異性体はすべて本発明の範囲に包含されることはいうまでもない。さらに、これらの光学活性異性体の任意の混合物若しくはラセミ体、又はジアステレオ異性体の任意の混合物も全て本発明の範囲に包含される。

【0024】また、本発明の化合物は置換基の種類により酸付加塩または塩基付加塩を形成することもできる。このような塩として、例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩、及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などの有機酸である酸付加塩を挙げることができる。また、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、カルシウム塩等の金属塩、アンモニウム塩、モノメチルアミンやトリエチルアミン等の有機アミン化合物塩などの塩基付加塩を挙げることができる。さらに、本発明の化合物

⑭



⑯



は、遊離化合物またはその塩の任意の水和物または溶媒和物として存在していてもよい。

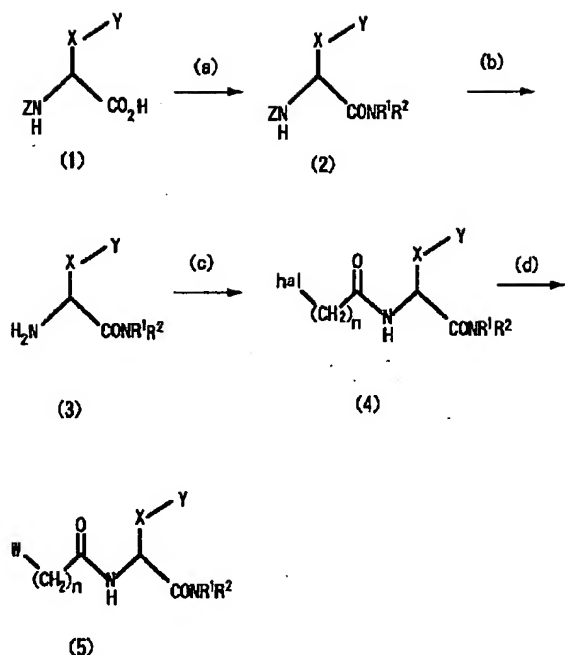
【0025】本発明の別の態様によれば、上記の化合物の製造方法が提供される。以下に示す各スキームの製造方法はいずれも本発明の範囲に包含されるが、一方、本発明の製造方法は下記のスキームに説明する反応試薬や反応条件等の特定の細部に限定されることはない。

【0026】本発明の化合物に包含される一部の化合物はアミノ酸残基部分を有しており、例えば、アミノ酸誘導体を原料として以下のスキームに従って製造することが可能である。

【0027】

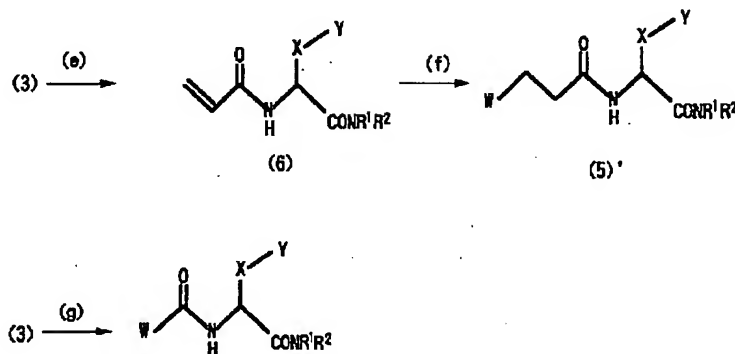
【化6】

I)



【0028】上記のスキーム中、X は単結合又はメチレン基を示し、R¹, R², n, 及び Y は上記の定義と同じであり、Z はアミノ基の保護基、hal はハロゲン原子を示す。(1) で示される化合物のアミノ基の保護基は、上記のスキームの工程(a)において保護基として作用し工程(b)に従って容易に脱保護することができるものならば特に限定されず、いかなるものを用いてもよい。このような保護基は当業者により適宜選択可能であり、例えば、Boc(t-ブトキシカルボニル基)、Z(ベンジルオキシカルボニル基)、Bn(ベンジル基)、Fmoc(フルオレニルメチルオキシカルボニル基)などの保護基を好適に用いることができる。Bocの導入には、例えばトリエチルアミンの存在下にBoc₂Oを反応させればよく、また、Zの導入には塩基の存在下で BnOCOC1を反応させればよい。工

II)



【0031】また、下記のスキームに従って(7)化合物(3)から本発明の化合物を製造することも可能である(スキーム中、V は水酸基の保護基を示し、他の記号は

程(a) はアミン化合物(HNR¹R²)とカルボキシル基との縮合反応であり、当業者に周知の縮合剤を用いて行うか、あるいは当業者に利用可能な活性エステル化法、混合酸無水物法、酸クロリド法、カルボジイミド法などにより行なえばよい。縮合後、工程(b)に従って保護基 Z を除去するが、この工程の反応条件は使用した保護基の種類や性質に応じて当業者が適宜選択可能である。例えば、保護基としてBoc を用いた場合には、塩酸やトリフルオロ酢酸を用いた酸処理により容易に脱保護することができ、保護基としてベンジル基などを用いた場合には適宜の水素添加触媒を用いて加水素分解することにより容易に脱保護することができる。

【0029】工程(c) では hal-(CH₂)_n-CO-X (hal及び X は独立にハロゲン原子を示し、好ましくは halは臭素原子、X は塩素原子であり、n は好ましくは 1または 2であり、より好ましくは 1を示す) で表される酸ハライド体を、好ましくは塩基の存在下に化合物(3)と反応させる。得られた化合物(4)にアミン化合物(W-H: Wは上記のとおりである)を反応させることにより本発明の化合物(5)を製造することができる。また、下記のスキーム(スキーム中の記号は上記と同じである)に示される様に、化合物(3)を好ましくは塩基(例えば三級アミンなど)の存在下にアクリル酸ハライドと工程(e)に従って反応させ、その後、工程(f)に従って得られた化合物(6)に対してアミン化合物(W-H)を好ましくは塩基の存在下にマイケル付加させることによって本発明の化合物(5')を製造することができる。また、下記スキームの工程(g)に従って、好ましくは塩基(例えば三級アミンなど)の存在下で化合物(3)をホスゲン(またはカルボニルジイミダゾール)及びアミン化合物(W-H)と反応させることによってn が 0の化合物(7)を製造することができる。

【0030】

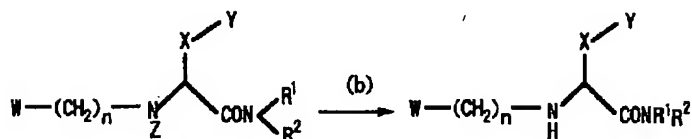
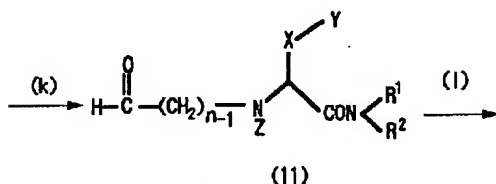
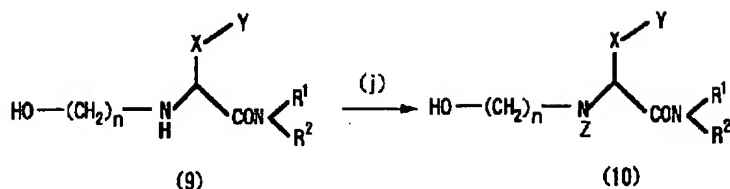
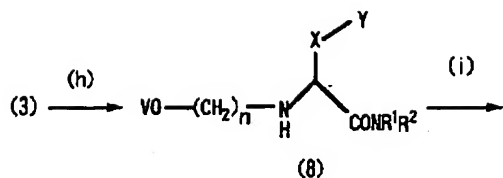
【化7】

上記と同じである)。

【0032】

【化8】

III)



【0033】工程(h)では、好ましくは塩(12)(炭酸水素ナトリウムなど)の存在下に $\text{V}-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{hal}$ (hal はハロゲン原子、好ましくは塩素原子または臭素原子を示す)で表される化合物を上記の化合物(3)と縮合させ、その後Vで示される水酸基の保護基を工程(i)に従って除去する。水酸基の保護基としては、工程(h)の反応において水酸基を保護でき、その後の工程(i)により容易に脱保護できるものならばいかなるものを用いてもよいが、例えば、テトラヒドロピラニル基(THP)などの保護基を用いることが好ましい。THPを保護基として用いた場合には、工程(i)において酸処理することにより容易に化合物(9)を得ることができる。その後、工程(j)に従ってアミノ基を保護した化合物(10)を工程(k)の酸化反応に付してアルデヒド体(11)に変換する。工程(k)の酸化反応の試薬としては、例えば、 $(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{C}=\text{O}$ 、DM SO、及びトリエチルアミンの組み合わせ、又はシウウ酸ジクロライド、DMSO、トリエチルアミンの組み合わせなどを用いることができる。その後、還元剤(例えばナトリウムシアノボロハイドレート($\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$)など)の存

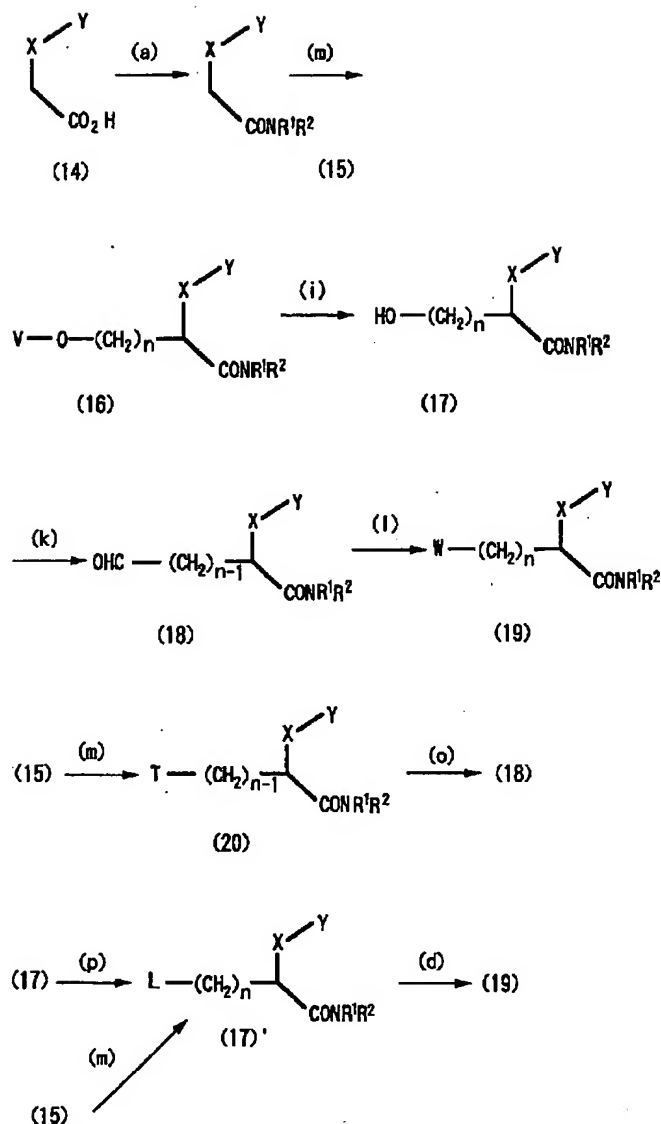
在下にアミノ化合物(W-H)を化合物(11)と反応(還元的アミノ化)させて化合物(12)とし、その後、工程(b)に従ってアミノ基の脱保護を行い本発明の化合物(13)を製造することができる。アミノ基の保護基としては工程(k)の酸化反応及び工程(l)の還元的アミノ化反応においてアミノ基を保護することができ、その後の工程(b)により容易に脱保護することができるものであれば特に限定されないが、例えば、BocやZなどの保護基を好適に用いることができ、その導入や脱保護には例えば上記の説明した方法を採用することができる。

【0034】本発明の化合物に包含される一部の化合物は飽和脂肪酸アミド部分を有しており、例えば、カルボン酸誘導体を原料として以下のスキームに従って製造することが可能である(スキーム中、Lは脱離基を示し、Tは保護されたアルデヒド基を示し、その他の記号は上記と同じである)。

【0035】

【化9】

1)



【0036】工程(a)はアミン化合物を縮合させる工程であり、上記のアミノ酸誘導体の製造方法で説明したものと実質的に同じ工程により行うことができる。その後、縮合体(15)を工程(m)に従って $V-O-(CH_2)_n-L$ で示されるアルキル化剤と反応させてアルキル化された化合物(16)を製造し、この化合物を水酸基の脱保護工程(i)、酸化工程(k)、及び還元的アミノ化工程(l)に付することにより本発明の化合物(19)を得ることができる。脱離基Lとしてはハロゲン原子やスルホネート基などを用いることができ、アルキル化後の工程(i)、(k)、及び(l)は、上記のアミノ酸誘導体について説明したものと実質的に同じ方法により行えばよい。

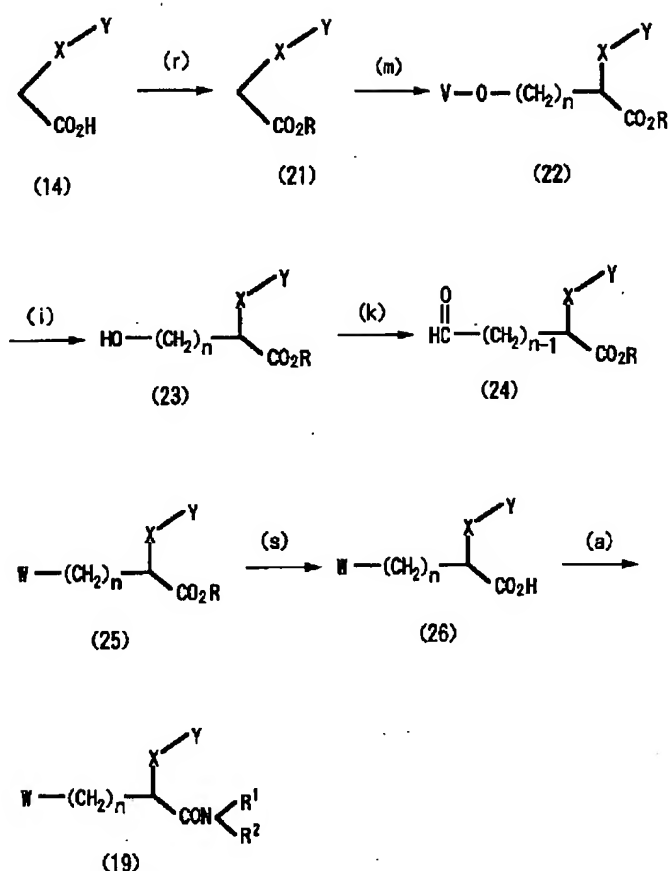
【0037】また、上記の化合物(15)をアルキル化剤 $T-(CH_2)_{n-1}-L$ と反応させた後、アルデヒド基の保護基を工程(o)に従って脱保護することにより化合物(18)を製造して、さらに工程(l)に付することによっても本発明

の化合物(19)を製造することができる。保護されたアルデヒド基(T)としては $(-OCH_2CH_2O-)CH-$ や $(CH_3O)_2CH-$ などのアセタール保護されたアルデヒド基や $R^6O-CH=CH-$ (R^6 は低級アルキル基などの置換基を示す) などの保護されたアルデヒド基を用いることができ、工程(o)の脱保護には、例えば、塩酸、硫酸、パラトルエンスルホン酸等を用いた酸処理を行えばよい。さらに、化合物(17)の水酸基を工程(p)に従って脱離基に変換するか、あるいは、化合物(15)をアルキル化剤 $L-(CH_2)_n-L$ を用いて工程(m)によりアルキル化して化合物(17')に変換し、さらに工程(d)に従ってアミン化合物($W-H$)と反応させることによっても、本発明の化合物(19)を製造することができる。水酸基から脱離基への変換工程(p)において、脱離基Lとしてスルホネートを有する化合物に変換する場合には、好ましくは塩基(トリエチルアミンやピリジンなど)の存在下にメシルクロリド($MsCl$)やメシル

酸無水物 (M_2O) を反応させればよく、脱離基 L としてハロゲン原子を有する化合物に変換する場合には、例えば五塩化リンや三臭化リンなどのハロゲン化剤を用いればよい。

【0038】また、原料として化合物(14)を用いることにより、以下のスキームに従って本発明の化合物(19)を製造することができる(スキーム中、 R は低級アルキル基、好ましくはメチル基またはエチル基を示し、他の記号は上記のとおりである)。すなわち、化合物(14)を硫酸等の酸の存在下に低級アルコール、好ましくはメタノールと加熱下、好ましくは還流温度で反応させてエステル化し、得られたエステル体(21)を工程(m)に従って V

V)



【0040】また、原料としてマロン酸ジエステル誘導体を用いて化合物(20)を以下のスキーム(スキーム中、 R はそれぞれ独立に低級アルキル基、好ましくは独立にメチル基またはエチル基、より好ましくは共にエチル基を示し、他の記号は上記のとおりである)に従って製造し、上記のスキームに従って脱アセタール工程(o)及び還元のアミノ化工程(l)を経て化合物(19)に変換することもできる。化合物(20)は、化合物(49)を工程(m)に従ってアルキル化剤 $\text{T}-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{L}$ と反応させ、得られた化合物(50)を工程(n)に従って塩の存在下で(例えばDM SO中で塩化リチウムを用い)加熱処理することにより脱

$-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{L}$ で示されるアルキル化剤と反応させてアルキル化された化合物(22)を製造し、さらにこの化合物を水酸基の脱保護工程(i)、酸化工程(k)、及び還元のアミノ化工程(l)に付して化合物(25)を製造する。これらの各工程は、上記の説明したものと実質的に同じ方法により行えばよい。その後、工程(s)に従って化合物(25)を塩基(例えば水酸化ナトリウム)による加水分解反応に付し、得られた化合物(26)をアミン化合物(HNR^1R^2)と工程(a)に従って縮合することにより化合物(19)を製造することができる。

【0039】

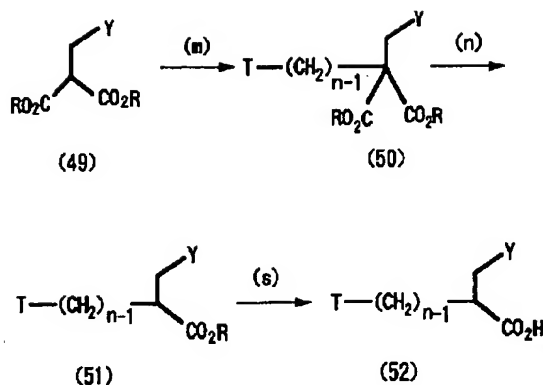
【化10】

エステル化させて化合物(51)に変換し、その後に加水分解工程(s)とアミン化合物(HNR^1R^2)との縮合工程(a)を経て製造することができる。このスキーム中の工程(m), (s), 及び(a)、並びに脱アセタール工程(o)及び還元のアミノ化工程(l)は実質的に上記のものと同じ方法により行えばよい。

【0041】

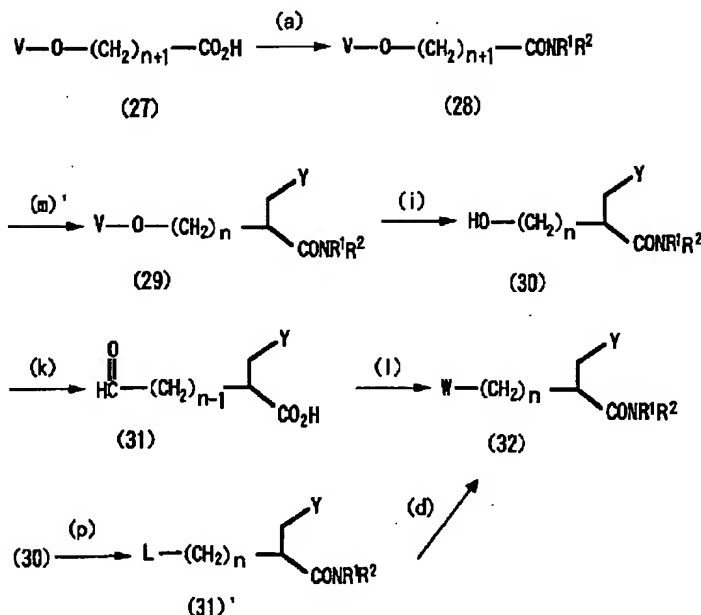
【化11】

V-2)



(a)
 【0042】さらに以下のスキーム（スキーム中の記号は上記のとおりである）に従って、化合物(27)を原料として本発明の化合物(32)を製造することができる。すな

VI)



【0044】以上の反応スキーム中の縮合工程（例えば工程(a)など）において用いられる縮合剤についてさらに具体的に説明しておく、例えば、N-ヒドロキシサクシミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド(HONB)のようなN-ヒドロキシ誘導体；2,2'-ジピリジルジサルファイドのようなジサルファイド化合物類；N,N'-ジサクシンイミジルカーボネートのようなコハク酸化合物類；N,N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロライドのようなホスフィニッククロライド化合物類；N,N'-ジサクシンイミジルオキサレ-

わち、化合物(27)から工程(a)に従ってアミン化合物(HNR¹R²)との縮合を行い、得られた化合物(28)を工程(m')に従ってアルキル化剤であるY-CH₂-L(Lは脱離基、好ましくはスルホニル基またはハロゲン原子を示す)と反応させて化合物(29)に変換する。化合物(27)の水酸基の保護基としては、縮合工程(a)及びアルキル化工程(m')において水酸基が保護でき、工程(i)に従って容易に脱保護することができるものならばいかなるものを用いてもよいが、例えば、ターシャリーブチルジメチルシリル基などを用いることが好ましい。この場合には、脱保護工程(i)においてテトラブチルアンモニウムフルオリド(Bu₄NF)又はフッ化水素酸や塩酸などを用いることにより容易に脱保護することが可能である。得られた化合物(30)を、酸化工程(k)および還元的アミノ化工程(l)に付すか、あるいは水酸基から脱離基への変換工程(p)に付した後に工程(d)に従ってアミノ化合物(W-H)と反応させることにより、本発明の化合物(32)を製造することができる。

【0043】

【化12】

ト(DSO)、N,N'-ジフタルイミドオキサレート(DPO)、N,N'-ビス(ノルボルネニルサクシンイミジル)オキサレート(BNO)、1,1'-ビス(ベンゾトリアゾリル)オキサレート(BBTO)、1,1'-ビス(6-クロロベンゾトリアゾリル)オキサレート(BCTO)、1,1'-ビス(6-トリフルオロメチルベンゾトリアゾリル)オキサレート(BTBO)のようなオキサレート誘導体；トリフェニルホスフィンのようなトリアリールホスフィン類、アゾジカルボン酸ジエチルトリフェニルホスフィンのようなアゾジカルボン酸ジ低級アルキル；N-エチル-5-フェニルイソオキサゾリウム-3'-スルホナートのようなN-低級アルキル-5

- アリールイソオキサゾリウム-3'-スルホナート類;
N',N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC) のような
N',N'-ジシクロアルキルカルボジイミド類、1-エチル-3-
-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド(WSC) 等
のカルボジイミド誘導体; ジ-2- ピリジルジセレンドの
ようなジヘテロアリールジセレンド類; p-ニトロベンゼ
ンスルホニルトリアゾリドのようなアリールスルホニル
トリアゾリド類; 2-クロル-1- メチルピリジニウム ヨ
ーダイドのような2-ハロ-1-低級アルキルピリジニウム
ハライド類; ジフェニルホスホリルアジド(DPPA) のよ
うなジアリールホスホリルアジド類; 1,1'- オキサリル
ジイミダゾール、N,N'- カルボニルジイミダゾールのよ
うなイミダゾール誘導体を用いることができる。反応温
度および反応時間は特に限定されないが、例えば、0 ~
50℃程度の反応温度で 5分~16時間程度反応を行うこと
が好ましい。上記縮合反応を行うに際し、4-(N,N-ジメ
チルアミノ) ピリジン、4-ピロリジノピリジンなどの触
媒量を用いることもでき、又、反応を効果的に行わせる
ために、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、テ
トラブチルアンモニウムクロリドのような第4級アンモ
ニウム塩類、ジベンゾ-18-クラウン-6のようなクラウン
エーテル類等を添加してもよい。

【0045】また、工程(a) などの縮合反応には活性エ
ステル法を用いてもよいが、この反応は、例えば、カル
ボン酸を活性エステル化剤と反応させて反応性誘導体で
ある活性エステルを製造した後、アミノ化合物と反応す
ることによって行われる。両反応は、好適には、不活性
溶剤中で行われ、使用される溶剤としては、例えば、メ
チレンクロリド、クロロホルムのようなハロゲン化炭化
水素類、エーテル、テトラヒドロフランのようなエーテ
ル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドの
ようなアミド類、アセトニトリルのようなニトリル類を
挙げることができる。使用する活性エステル化剤として
は、例えば、N-ヒドロキシサクシイミド、1-ヒドロキシ
ベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシ-5- ノルボルネン-
2,3- ジカルボキシイミドのようなN-ヒドロキシ化合物
又はジピリジルジサルファイドのようなジサルファイド
化合物を挙げることができ、活性エステル化反応は上記
縮合剤の存在下に好適に行われる。反応温度は、活性エ
ステル化反応では -10℃~100℃程度であり、活性エス
テル化合物とアミン化合物との反応では室温付近であ
り、反応に要する時間は両反応ともに30分~80時間程度
である。その他、工程(a) などの縮合反応は、混合酸無
水物法や以下に述べる酸ハライド法などによって行っ
てもよい。

【0046】酸ハライドによりアミドを形成する工程
(例えば工程(c) など) 法は、カルボン酸を反応性誘導
体である酸クロライド、酸ブロマイド等の酸ハライド、
好適には酸クロライドに変換した後に、アミノ基を有す
る化合物と反応させることにより行うことができる。カ

ルボン酸から酸ハライドへの変換は、それ自体公知の方
法によればよいが、ハロゲン化剤(例えば、五塩化リ
ン、塩化チオニル、塩化オキサリル等) と室温付近で30
分~5時間処理し、相当する酸ハライドに変換すればよ
く、例えば酸クロライドを製造する場合には、メチレン
クロライド中でカルボン酸をオキサリルクロライドと反
応させる方法が好適である。この反応は、例えば室温で
2時間程度行えばよい。得られた酸ハライドとアミノ基
を有する化合物との反応は、例えば、メチレンクロライ
ド等の不活性溶媒中、塩基の存在下で氷冷下に30分程度
行うことが好適である。

【0047】また、カルボキシ基をエステルに変換する
場合(例えば工程(r) など) には、例えば、溶媒中(反
応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれ
ば特に限定はないが、好適には、試薬と同一のアルコー
ル; ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類; ベ
ンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素
類; メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジ
クロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのよ
うなハロゲン化炭化水素類; 蟻酸エチル、酢酸エチル、
酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエス
テル類; ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、
テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、
ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテ
ル類; アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチ
ルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケト
ン類; アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニ
トリル類; ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、
N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2- ピロリドン、
N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミ
ドのようなアミド類を挙げることができ、好適には、試
薬と同一のアルコールである。) で、酸触媒の存在下
(通常の反応において酸触媒として使用されるものであ
れば特に限定はないが、好適には、塩酸、臭化塩素酸、
硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、
シュウ酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン
酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸
のような有機酸等のプレンステッド酸或いはボロントリ
クロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリプロミド
のようなルイス酸又は、酸性イオン交換樹脂を挙げること
ができる。)、メタノール、エタノール、プロパノール、
ブタノールのような対応の低級アルコールと、0℃
~100℃(好適には、20℃~60℃) で、1時間~24時間
反応させることにより行えばよい。

【0048】さらに、上記の反応においてカルボキシル
基の保護基である低級アルキルエステル基の除去(例え
ば工程(s) など) は、酸または塩基で処理することによ
り除去することができる。酸または塩基としては、化合
物の他の部分に影響を与えないようなものであれば特に
限定されないが、例えば、酸としては、塩酸、硫酸、リ

ン酸、臭化水素酸等を用いることができ、塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、又は濃アンモニア-メタノール溶液等を用いることができる。塩基による加水分解を行う場合には、異性化を起こさない塩基を選択すべきである。使用される溶媒は、通常の加水分解反応に使用され反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、好適には、水、またはメタノール、エタノール、n-プロパノールのようなアルコール類若しくはテトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類のような有機溶媒と水との混合溶媒を用いることができる。反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒、及び用いる試薬等により異なり特に限定されないが、副反応を抑制するために、通常は 0~150℃で 1~10 時間程度行えばよい。

【0049】なお、上記の各工程の反応における反応条件や試薬などは適宜変更可能であることはいうまでもない。また、各工程の反応は、反応の性質や試薬の種類に応じて、不活性溶媒中あるいは溶媒の非存在下に行うことができる。溶媒を用いる場合、反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロレイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類などを用いることができる。

【0050】以上の説明を参照することにより、またそれに加えて実施例の詳細な説明を参照することによって、あるいはそれらの方法に適宜の修飾や改変を加えることによって、当業者は本発明の化合物を容易に製造できる。なお、反応終了後、本発明の化合物は常法に従っ

て反応混合物から採取することができ、例えば、反応混合物から溶剤を留去することにより、又は反応混合物を水にあげ、水不溶性有機溶剤で抽出し、抽出液から溶剤を留去することによって得ることができる。さらに、必要に応じて、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等の当業者に周知の手段によって更に精製できる。

【0051】本発明の化合物は、モルヒネに匹敵する強力な鎮痛作用を有しており、本発明の化合物を有効成分として含む医薬はヒトを含む哺乳類の鎮痛剤として有用である。従って、本発明のさらに別の態様により、上記化合物の 1 種あるいは 2 種以上を有効成分として含む鎮痛剤が提供されるが、本発明の医薬は痛みの予防や治療に有用である。また、本発明の化合物を有効成分として含む上記の医薬は、例えば、気管支喘息、痛み、嘔吐、鬱病、不安症、偏頭痛、慢性気管支炎、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、関節炎、カルチノイド、ハンチントン病、急性突発性多発性神経炎、尿失禁、または大腸炎などのヒトを含む哺乳類の疾患の予防や治療に有用であり、精神疾患、過敏症、または高血圧などの疾患の予防や治療にも有用であることが期待される。

【0052】本発明の医薬の有効成分としては、遊離形態の上記化合物の他、生理学的および製剤学的に許容される酸付加塩または塩基付加塩を用いることができる。本発明の医薬は、経口投与形態の医薬組成物または非経口投与形態の医薬組成物、望ましくは経口投与形態の医薬組成物としてヒトを含む哺乳類に投与することができる。経口投与形態の医薬組成物としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、溶液剤、懸濁剤、丸剤、トローチ、舌下剤、シロップ剤などを挙げることができる。非経口投与形態の医薬組成物としては、注射剤、点滴剤、軟膏、貼付剤、点鼻剤、点耳剤、座剤などを挙げることができる。経口投与用製剤は、例えば、結合剤、充填剤、希釈剤、打錠剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、香味剤及び湿潤剤のような通常の製剤用担体を添加し、混合、充填、又は打錠などの当業界で周知の方法により製造することができる。非経口投与用製剤は、例えば、有効成分である上記の化合物に注射剤用溶剤（例えば、水、エタノール、グリセリン等）等を添加して溶液又は懸濁液として製造されるのが一般的であり、さらに有効成分の投与単位量が含まれるように単位投与製剤の形態のバイアル等に密封されて市場に提供されることが好ましい。製剤の安定性を高めるなどの目的で、凍結乾燥製剤をバイアル中に密封したものも好適である。投与量は患者の症状や年齢等により異なるが、1 日あたりの投与量の下限は 10 mg、好ましくは 50 mg 程度であり、1 日あたりの投与量の上限は 500 mg、好適には 200 mg 程度である。このような投与量の化合物を、成人に対して 1 日 1 回又は数回の投与単位に分割して投与することができる。

【0053】以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

【0054】

【実施例】

【0055】

【例1】N-(2-クロロアセチル)-L-3-(2-ナフチル)アラニン N-ベンジル-N-メチルアミド

L-ナフチルアラニン N-ベンジル-N-メチルアミド塩酸塩 (0.3 g) の THF 溶液 (5 ml) に、氷冷下トリエチルアミン (0.26 ml) 及びクロロアセチルクロリド (74 μ l) を加え、同温で 0.5 時間攪拌した後、反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、酢酸エチル-シクロヘキサン (1:3) で溶出される分画から、油状の標題化合物 (0.282 g、収率 84 %) を得た。

IR (CHCl₃) cm⁻¹ : 3400, 1600, 1635

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.61 (2H, s), 2.87 (1H, s), 3.1-3.5 (2H, m), 3.97 (2/3H, s), 4.05 (4/3H, s), 4.30 (1H, d, J = 14 Hz), 4.69 (1H, d, J = 14 Hz), 5.2-5.4 (1H, m), 6.8-7.9 (12H, m)。

MS m/z : 394 (M⁺)

例(2) ~ (10) の化合物は、例(1) と同様の方法で合成された。

【0056】

【例2】N-(2-ブロモアセチル)-L-3-フェニルアラニン N-ベンジル-N-メチルアミド

油状物

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.70 (1H, bs), 2.62 & 2.87 (あわせて 3H, それぞれ s), 3.06 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.78 & 2.84 (あわせて 2H, それぞれ s), 4.38 (1H, d, J = 15 Hz), 4.63 (1H, d, J = 15 Hz), 5.15 (1H, m), 6.9-7.4 (10H, m)。

【0057】

【例3】N-(2-ブロモアセチル)-L-チロシン N-ベンジル-N-メチルアミド

油状物

IR (CHCl₃) cm⁻¹ : 3400, 1640, 1510

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.71 (1H, bs), 2.72 & 2.89 (あわせて 3H, それぞれ s), 2.96 (2H, dd, J = 13, 7 Hz), 4.19 & 4.41 (あわせて 1H, それぞれ d, J = 15 Hz), 4.40 & 4.64 (あわせて 1H, それぞれ d, J = 15 Hz), 5.1-5.2 (1H, m), 6.0-6.4 (1H, bs), 6.6-7.4 (9H, m)。

MS m/z : 405 (M⁺)

【0058】

【例4】N-(2-ブロモアセチル)-L-3-(2-ナフチル)アラニン 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンアミド

油状物

IR (CHCl₃) cm⁻¹ : 3400, 1660, 1640, 1505

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.20-2.75 (2H, m), 3.0-3.3 (3H, m), 3.5-3.6 (1H, m), 3.84 & 3.86 (あわせて 2H, s), 3.99 & 4.55 (あわせて 1H, それぞれ d, J = 16, 17 Hz), 4.40 & 4.78 (あわせて 1H, それぞれ d, J = 16, 17 Hz), 5.22-5.37 (1H, m), 6.6-7.8 (11H, m), MS m/z : 451 (M⁺)

【0059】

【例5】N-(2-プロモアセチル)-DL-3-(2-チエニル)アラニン N-ベンジル-N-メチルアミド

IR (KBr ペレット) cm⁻¹ : 3281, 3064, 1679, 1631

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.84 (2H, s), 2.92 (1H, s), 3.1-3.4 (2H, m), 3.82 (2/3H, s), 3.88 (4/3H, s), 4.35 (1/3H, d, J = 17 Hz), 4.44 (2/3H, d, J = 15 Hz), 4.53 (1/3H, d, J = 17 Hz), 4.66 (2/3H, d, J = 15 Hz), 5.1-5.3 (1H, m), 6.7-7.6 (9H, m),

MS m/z : 394 (M⁺)

【0060】

【例6】N-(2-プロモアセチル)-L-3-(2-ナフチル)アラニン N-ベンジル-N-メチルアミド

IR (CHCl₃) cm⁻¹ : 3400, 3000, 1640, 1510

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.61 (2H, s), 2.86 (1H, s), 3.1-3.3 (2H, m), 3.80 (2/3H, s), 3.86 (4/3H, s), 4.31 (1H, d, J = 14 Hz), 4.68 (1H, d, J = 14 Hz), 5.2-5.3 (1H, m), 6.8-7.8 (13H, m)

MS m/z : 438 (M⁺ : Br = 79)

【0061】

【例7】N-(2-プロモアセチル)-DL-3-(4-チアゾリル)アラニン N-ベンジル-N-メチルアミド

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.92 (1H, s), 2.95 (2H, s), 3.1-3.4 (2H, m), 3.78 (2/3H, s), 3.85 (4/3H, s), 4.36 (2/3H, d, J = 15 Hz), 4.46 (1/3H, d, J = 17 Hz), 4.68 (1/3H, d, J = 17 Hz), 4.76 (2/3H, d, J = 15 Hz), 5.35 (1H, dd, J = 15, 7 Hz), 7.0-7.6 (7H, m), 8.73 (1H, s)

【0062】

【例8】N-(2-プロモアセチル)-L-2-フェニルグリシン N-ベンジル-N-メチルアミド

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.79 (2H, s), 2.91 (1H, s), 3.7-4.0 (2H, m), 4.27 (1/3H, d, J = 16 Hz), 4.54 (2/3H, d, J = 15 Hz), 4.56 (1/3H, d, J = 16 Hz), 4.71 (2/3H, d, J = 15 Hz), 5.80 (2/3H, d, J = 7 Hz), 5.83 (1/3H, d, J = 9 Hz), 6.9-7.5 (10H, m), 8.06 & 8.04 (1H, bd)

MS m/z : 374 (M⁺ : Br = 79)

【0063】

【例9】N-(4-クロロブチリル)-L-3-(2-ナフチル)アラニン N-ベンジル-N-メチルアミド

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.0-2.2 (2H, m), 2.3-2.45

(2H, m), 2.64 (2H, s), 2.87 (1H, s), 3.1-3.3 (2H, m), 3.3-3.7 (2H, m), 4.22 (1/3H, d, J = 16.5 Hz), 4.33 (2/3H, d, J = 15.2 Hz), 4.37 (1/3H, d, J = 16.5 Hz), 4.65 (2/3H, d, J = 15.2 Hz), 5.2-5.4 (1H, m), 6.50 (1/3H, d, J = 7.91 Hz), 6.62 (2/3H, d, J = 7.91 Hz), 6.9-7.8 (12H, m),

MS m/z : 422 (M^+)

【0064】

【例10】 N-アクリロイル-L-3-(2-ナフチル)アラニン
N-ベンジル-N-メチルアミド

IR (KBr ペレット) cm^{-1} : 3281, 3055, 1673, 1628

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 2.60 (2H, s), 2.84 (1H, s), 3.2-3.3 (2H, m), 4.1-4.4 (4/3H, m), 4.65 (2/3H, d, J = 15 Hz), 5.3-5.5 (1H, m), 5.6-5.8 (1H, m), 6.0-6.4 (2H, m), 6.5-7.9 (12H, m)

MS m/z : 372 (M^+)

Anal. $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_6\text{Cl}$: Calcd C, 64.80 ; H, 7.10 ; N, 8.40

Found C, 65.07 ; H, 7.12 ; N, 8.33

IR (KBr) cm^{-1} : 3250, 1683, 1640

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 1.95 (3H, s), 2.0-2.5 (4H, m), 2.83 (1H, s), 2.92 (2H, s), 2.9-3.9 (6H, m), 3.9-4.1 (2H, m), 4.36 (2/3H, d, J = 15 Hz), 4.1-4.2 (4/3H, m), 5.11 (1/3H, dd, J = 6, 9 Hz), 5.21 (2/3H, t, J = 7 Hz), 6.9-7.9 (17H, m), 9.1-9.4 (1H, m), 9.9-10.1 (1H, m).

MS m/z : 576 ($M^+ - \text{HCl} - 3\text{H}_2\text{O}$)

例(11)と同様の方法により例(12)~(20)の標題化合物を得た。

【0066】

【例12】 N-(2-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル)アセチル)-L-3-フェニルアラニン
N-ベンジル-N-メチルアミド塩酸塩

m. p. 141-143 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr) cm^{-1} : 3247, 1683, 1640

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 1.95 (3H, s), 2.1-2.6 (4H, m), 2.82 (1H, s), 2.91 (2H, s), 2.8-3.5 (6H, m), 3.9-4.1 (2H, m), 3.8-4.1 (2H, m), 7.4-7.7 (2H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.1-7.5 (15H, m), 8.2-8.4 (1H, m)

Anal. $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$: Calcd C, 63.41 ; H, 6.98 ; N, 9.28

Found C, 63.24 ; H, 7.29 ; N, 9.00

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 1.95 (3H, s), 2.0-2.6 (4H, m), 2.7-3.0 (5H, m), 3.1-3.4 (4H, m), 3.9-4.1 (2H, m), 4.4-4.7 (2H, m), 4.9-5.0 (1H, m), 6.6-7.5 (14H, m), 8.2-8.4 (1H, m), 9.2-9.3 (1H, m), 9.9-10.1 (1H, m)

MS m/z : 542 ($M^+ - \text{HCl} - 3/2\text{H}_2\text{O}$)

【0069】

【例15】 N-(2-(4-アセチル-4-フェニルピペリジン-1-イル)アセチル)-L-チロシン
N-ベンジル-N-メチル

【0065】

【例11】 N-(2-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル)アセチル)-L-3-(2-ナフチル)アラニン
N-ベンジル-N-メチルアミド塩酸塩・3水和物

N-(2-クロロアセチル)-L-3-(2-ナフチル)アラニン
N-ベンジル-N-メチルアミド (274 mg) の DMF 溶液 (2.5 ml) に、ジイソプロピルエチルアミン (266 μl) 及び 4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン塩酸塩 (177 mg) を加え、70 $^{\circ}\text{C}$ の油浴上で1時間加熱した後、反応液を飽和重曹水にかけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-エタノール = 10:1) で精製し、さらに 4N HCl のジオキサン溶液を用いて塩酸塩とするこにより、結晶状の標題化合物 (289 mg) を得た。

m. p. 153-155 $^{\circ}\text{C}$

C, 64.80 ; H, 7.10 ; N, 8.40

Found C, 65.07 ; H, 7.12 ; N, 8.33

H, m), 9.2-9.3 (1H, m), 9.9-10.2 (1H, m)

MS m/z : 526 (M^+)

【0067】

【例13】 N-(2-(4-アセチル-4-フェニルピペリジン-1-イル)アセチル)-L-3-フェニルアラニン
N-ベンジル-N-メチルアミド塩酸塩

m. p. 114-117 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr) cm^{-1} : 3194, 1706, 1680, 1648

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 1.7-2.3 (5H, m), 2.5-3.9 (11H, m), 3.7-4.0 (2H, m), 4.4-4.7 (2H, m), 4.9-5.1 (1H, m), 7.0-7.5 (15H, m), 9.0-9.3 (1H, m), 10.0-10.2 (1H, m)

MS m/z : 511 ($M^+ - \text{HCl}$)

【0068】

【例14】 N-(2-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル)アセチル)-L-チロシン
N-ベンジル-N-メチルアミド塩酸塩・1.5水和物

m. p. 167-170 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr) cm^{-1} : 3247, 1683, 1640

アミド塩酸塩

m. p. 154-156 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr) cm^{-1} : 3209, 1705, 1683, 1637

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 1.8-2.4 (5H, m), 2.5-3.4 (11H, m), 3.2-4.0 (2H, m), 4.40 (1/3H, d, J = 15 Hz), 4.5-4.7 (2/3H, m), 4.9-5.0 (1H, m), 6.6-7.5 (14H, m), 8.9-9.4 (2H, m), 9.9-10.1 (1H, m)

MS m/z : 527 ($M^+ - \text{HCl}$)

【0070】

【例 16】 N-(2-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル) アセチル)-L-3-(2-ナフチル) アラニン
1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンアミド塩酸塩

m. p. 157-160 °C

IR (KBr) cm^{-1} : 3247, 1683, 1636

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 1.80 & 1.90 (あわせて 3H, s), 2.0-2.5 (4H, m), 2.6-2.9 (2H, m), 3.0-3.4 (6H, m), 3.5-4.1 (4H, m), 4.51 & 4.58 (あわせて 1H, それぞれ d, $J = 17, 16$ Hz), 4.74 & 4.76 (あわせて 1H, それぞれ d, $J = 17, 16$ Hz), 5.15-5.35 (1H, m), 7.05-7.50 (12H, m), 7.7-7.9 (4H, m), 8.22 (1H, s), 9.19 & 9.24 (あわせて 1H, それぞれ d, $J = 8.0$ Hz), 9.9-10.1 (1H, bs)

MS m/z : 588 ($\text{M}^+ - \text{HCl}$)

【0071】

【例 17】 N-(2-(4-アセチル-4-フェニルピペリジン-1-イル) アセチル)-L-2-フェニルグリシン
N-ベンジル-N-メチルアミド

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.90 (2H, s), 2.05 (1H, s), 2.0-2.6 (8H, m), 2.81 (2H, s), 2.88 (1H, s), 2.7-3.0 (2H, m), 4.27 (1/3H, d, $J = 16$ Hz), 4.51 (2/3H, d, $J = 15$ Hz), 4.59 (1/3H, d, $J = 16$ Hz), 4.72 (2/3H, d, $J = 15$ Hz), 5.94 (1H, t, $J = 8$ Hz), 6.9-7.5 (15H, m), 8.4-8.5 (1H, m)

MS m/z : 497 (M^+)

前記化合物の蓚酸塩

IR (KBr ペレット) cm^{-1} : 3273, 1704, 1685, 1648

m. p. 82-84 °C

【0072】

【例 18】 N-(2-(4-アセチルピペリジン-1-イル) アセチル)-L-2-フェニルグリシン
N-ベンジル-N-メチルアミド

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 2.08 (3H, s), 2.3-2.7 (4H, m), 2.82 (2H, s), 2.90 (1H, s), 3.04 (2H, s), 3.4-3.9 (4H, m), 4.27 (1/3H, d, $J = 16$ Hz), 4.52 (2/3H, d, $J = 15$ Hz), 4.57 (1/3H, d, $J = 16$ Hz), 4.73 (2/3H, d, $J = 15$ Hz), 5.9 (1H, t, $J = 8$ Hz), 6.9-7.5 (10H, m), 8.37 (1H, t, $J = 8$ Hz)

MS m/z : 422 (M^+)

前記化合物の蓚酸塩

IR (KBr ペレット) cm^{-1} : 3272, 3060, 1722, 1684, 1648

m. p. 71-73 °C

【0073】

【例 19】 N-(2-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル) アセチル)-DL-3-(2-チエニル) アラニン
N-ベンジル-N-メチルアミド

IR (KBr ペレット) cm^{-1} : 3320, 3062, 1652, 1605

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 2.02 (3H, s), 2.1-2.8 (8H, m), 2.9-3.1 (5H, m), 3.1-3.4 (2H, m), 4.44 (2/3H,

d, $J = 15$ Hz), 4.58 (2/3H, d, $J = 3$ Hz), 4.67 (2/3H, d, $J = 15$ Hz), 5.2-5.3 (1H, m), 5.49 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6.7-7.5 (13H, m), 7.7-8.0 (1H, m)

MS m/z : 532 (M^+)

m. p. 72-73 °C

【0074】

【例 20】 N-(2-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル) アセチル)-DL-3-(4-チアゾリル) アラニン
N-ベンジル-N-メチルアミド

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 2.01 (2H, s), 2.05 (1H, s), 2.11-2.78 (8H, m), 2.86-3.10 (5H, m), 3.17-3.36 (2H, m), 4.35 (2/3H, d, $J = 15$ Hz), 4.65 (2/3H, d, $J = 6$ Hz), 4.76 (2/3H, d, $J = 15$ Hz), 5.37-5.48 (1H, m), 5.54 (1H, s), 6.99-7.43 (11H, m), 7.90-8.02 (1H, m), 8.69-8.71 (1H, m)

前記化合物の蓚酸塩

IR (KBr ペレット) cm^{-1} : 3425, 3255, 1680, 1644

MS m/z : 533 (M^+)

m. p. 112-114 °C

【0075】

【例 21】 N-(2-(4-ピペリドン-1-イル) アセチル)-L-(2-ナフチル) アラニン
N-ベンジル-N-メチルアミド

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3390, 1718, 1672, 1642

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 2.28 (2H, t), 2.35 (2H, t), 2.5-2.75 (4H, m), 2.80 (2H, s), 2.95 (1H, s), 3.0-3.4 (4H, m), 4.39 (2/3H, d, $J = 14$ Hz), 4.45-4.6 (2/3H, m), 4.70 (2/3H, d, $J = 14$ Hz), 5.37 (1H, m), 7.0-8.1 (13H, m)

MS m/z : 457 (M^+)

前記化合物の蓚酸塩

m. p. 87 °C

Anal. : Calcd C, 63.71 ; H, 6.23 ; N, 7.42

【0076】 Found C, 63.54 ; H, 6.50 ; N, 6.99

【例 22】 N-(2-(4-カルバモイルピペラジン-1-イル) アセチル)-L-3-(2-ナフチル) アラニン
N-ベンジル-N-メチルアミド

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3529, 3427, 3370, 1660, 1649, 1588

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 2.1-2.5 (4H, m), 2.8-3.4 (8H, m), 2.80 (2H, s), 2.94 (1H, s), 4.36 (2H, bs), 4.37 (2/3H, d, $J = 15$ Hz), 4.51 (2/3H, s), 4.70 (2/3H, d, $J = 15$ Hz), 5.3-5.6 (1H, m), 7.0-7.9 (13H, m)

MS m/z : 487 (M^+)

前記化合物の蓚酸塩

m. p. 105 °C ~ (foam)

【0077】

【例 23】 N-(2-(3-アセトアミドピロリジン-1-イル) アセチル)-L-3-(2-ナフチル) アラニン
N-ベンジル-N-

N-メチルアミド

IR (CHCl₃) cm⁻¹ : 3441, 3365, 1665, 1641

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.90 (2H, s), 1.93 (1H, s), 2.1-2.4 (2H, m), 2.4-2.7 (2H, m), 2.72 (2H, s), 2.88 (2H, s), 2.96 (1H, s), 3.0-3.4 (4H, m), 4.26 (1/3H, d, J = 16 Hz), 4.33 (2/3H, d, J = 15 Hz), 4.4-4.5 (4/3H, m), 4.69 (2/3H, d, J = 15 Hz), 5.2-5.4 (1H, m), 6.1-6.3 (1H, m), 6.9-8.1 (13H, m)

MS m/z : 486 (M⁺)

【0078】

【例24】N-(2-(4-カルバモイルピペリジン-1-イル)アセチル)-L-3-(2-ナフチル)アラニン N-ベンジル-N-メチルアミド

IR (CHCl₃) cm⁻¹ : 3531, 3413, 3361, 1675, 1644

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.5-1.95 (4H, m), 1.97-2.2 (2H, m), 2.4-2.6 (1/3H, m), 2.6-2.7 (2/3H, m), 2.7-3.0 (4H, m), 2.77 (2H, s), 2.95 (1H, s), 3.1-3.4 (2H, m), 4.34 (2/3H, d, J = 15 Hz), 4.4-4.6 (2/3H, m), 4.70 (2/3H, d, J = 15 Hz), 5.2-5.5 (1H, m), 5.43 (2H, bs), 6.9-8.1 (13H, m)

MS m/z : 486 (M⁺)

Anal. : Calcd C, 69.03 ; H, 7.19 ; N, 11.10

Found C, 69.05 ; H, 7.12 ; N, 9.71

m.p. 103-105 °C

【0079】

【例25】N-(2-(1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ(4,5)デカン-4-オン-8-イル)アセチル)-L-3-(2-ナフチル)アラニン N-ベンジル-N-メチルアミド

IR (CHCl₃) cm⁻¹ : 3447, 2977, 2937, 1717, 1665, 1645, 1601

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.2-3.4 (10H, m), 2.78 (2H, s), 2.89 (1H, s), 2.96 (2H, s), 4.36 (2/3H, d, J = 15 Hz), 4.46 (1/3H, d, J = 17 Hz), 4.60 (1/3H, d, J = 17 Hz), 4.63-4.72 (2H, m), 4.75 (2/3H, d, J = 15 Hz), 5.2-5.5 (1H, m), 6.59 (1H, bs), 6.8-8.2 (18H, m)

MS m/z : 589 (M⁺)

前記化合物の蓚酸塩

m.p. 126-128 °C

【0080】

【例26】N-(2-(4-(2-ピロリドン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセチル)-L-3-(2-ナフチル)アラニン N-ベンジル-N-メチルアミド

IR (CHCl₃) cm⁻¹ : 3400, 3050, 1669, 1645, 1603

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.3-1.8 (4H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.39 (2H, t), 2.76-3.0 (4H, m), 2.76 (2H, s), 2.88 (1H, s), 3.1-3.4 (4H, m), 3.8-4.0 (1H, m), 4.36 (2/3H, d, J = 15 Hz), 4.48 (2/3H, bs), 4.67 (2/3H, d, J = 15 Hz), 5.3-5.5

(1H, m), 6.9-8.1 (13H, m)

MS m/z : 526 (M⁺)

前記化合物の蓚酸塩

m.p. 75°C ~ (foam)

【0081】

【例27】N-(2-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル)ブチリル)-L-3-(2-ナフチル)アラニン N-(4-クロロブチル)-L-3-(2-ナフチル)アラニン N-ベンジル-N-メチルアミド (448 mg) の DMF 溶液 (4.5 ml) に、炭酸水素ナトリウム (445 mg) 及びヨウ化ナトリウム (159 mg) を加え、100 °C で1時間攪拌した後、反応液を重曹水中にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、エタノール-酢酸エチル (1:1) で溶出される分画から、油状の標題化合物 (186 mg、収率 29 %)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.7-1.9 (3H, m), 2.01 (3H, s), 2.1-2.5 (9H, m), 2.6-2.9 (2H, m), 2.63 (2H, s), 2.84 (1H, s), 3.1-3.3 (2H, m), 4.2-4.4 (4/3H, m), 4.65 (2/3H, d, J = 15 Hz), 5.2-5.4 (1H, m), 5.55 (1H, s), 6.8-7.9 (18H, m)

前記化合物の蓚酸塩

IR (KBr ペレット) cm⁻¹ : 3269, 3054, 1641, 1541

MS m/z : 604 (M⁺)

m.p. 105-106 °C

【0082】

【例28】N-(3-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル)プロピオニル)-L-3-(2-ナフチル)アラニン N-ベンジル-N-メチルアミド

N-アクリロイル-L-3-(2-ナフチル)アラニン N-ベンジル-N-メチルアミド (0.15 g) のエタノール溶液 (0.5 ml) に、トリエチルアミン (0.093 ml) 及び4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン (0.15 g) を加え、室温で66時間攪拌した後、反応液を濃縮し、ジクロロメタンで希釈した。希釈した溶液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、ジクロロメタン-エタノール (20:1) で溶出される分画から、白色固体の標題化合物 (0.22 g、収率 91 %)を得た。

m.p. 104-105 °C

IR (KBr ペレット) cm⁻¹ : 3293, 3057, 1640, 1541

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.7-2.9 (12H, m), 2.02 (3H, s), 2.75 (2H, s), 2.88 (1H, s), 3.1-3.3 (2H, m), 4.3-4.6 (4/3H, m), 4.68 (2/3H, d, J = 15 Hz), 5.2-5.4 (1H, m), 5.48 (1H, bs), 6.9-7.8 (17H, m), 8.9-9.2 (1H, m)

MS m/z : 590 (M⁺)

【0083】

【例29】N-(3-テトラヒドロピラン-2-イルオキシシ

ロピル) -L-3-(ナフチル) アラニン-N-ベンジル -N-メチルアミド

L-ナフチルアラニン N-ベンジル -N-メチルアミド塩酸塩 (1.0 g) の DMF 溶液 (8 ml) に、炭酸水素ナトリウム (711 mg) 及びプロモ -3-テトラヒドロピラニルオキシプロパン (714 mg in DMF 2 ml) を加え、100 °C で 2.5 時間攪拌した後、飽和重曹水中に反応液をあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて分離精製し、酢酸エチル-エタノール (1:1) で溶出される分画から、油状の標題化合物 (0.95 g、収率 73 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.4-1.9 (8H, m), 2.4-2.8 (3H, m), 2.85 (1H, s), 2.88 (1H, s), 2.96 (1H, s), 3.0-3.3 (2H, m), 3.3-3.6 (2H, m), 3.7-4.3 (3H, m), 4.3-4.7 (2H, m), 6.7-6.9 (13H, m)

MS (FAB⁺) m/z : 461 (M⁺ + H)⁺

【0084】

【例30】 N-(3-ヒドロキシプロピル) -L-3-(2-ナフチル) アラニン N-ベンジル -N-メチルアミド・パラトルエンスルホン酸塩

N-(3-テトラヒドロピラニルオキシプロピル) -L-3-(2-ナフチル) アラニン-N-ベンジル -N-メチルアミド (0.93 g) のメタノール溶液 (10 ml) に、パラトルエンスルホン酸 1 水和物 (461 mg) を加え、40 °C で 4 時間攪拌した後、重曹 (118 mg) を加え室温で 0.5 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、酢酸エチルを加え、無機物を濾過して除き、再び濃縮したところ、標題化合物を白色結晶 (593 mg、収率 53 %) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.6-2.3 (2H, m), 2.28 (1H, s), 2.34 (2H, s), 2.9-3.2 (1H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 3.5-4.0 (5H, m), 4.29 (1H, d, J = 15 Hz), 4.55 (1H, d, J = 15 Hz), 4.6-4.9 (1H, m), 6.7-7.9 (16H, m)

【0085】

【例31】 N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(3-ヒドロキシプロピル) -L-3-(2-ナフチル) アラニン N-ベンジル -N-メチルアミド

N-(3-ヒドロキシプロピル)-L-3-(2-ナフチル) アラニン N-ベンジル -N-メチルアミド・パラトルエンスルホン酸塩 (0.55 g) のアセトン-水 (1:1) 溶液 (17 ml) に氷冷下トリエチルアミン (0.35 ml) 及びジ-tert-ブチルジカーボネート (0.59 g in アセトン 7 ml) を加え、同温で 1.5 時間攪拌した後、60 °C に加温し 6.5 時間攪拌し、さらに室温で 4 日間反応させた。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、酢酸エチル-エタノール (5:1) で溶出される分画から、油状の標題化合物 (0.30 g、収率 64 %) を得た。

IR (KBr ペレット) cm^{-1} : 3459, 2973, 1683, 1651,

1603

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.06 (2H, s), 1.16 (3H, s), 1.33 (3H, d, J = 6 Hz), 1.5-1.7 (3H, m), 2.87 (3H, s), 3.0-3.2 (1H, m), 3.3-3.8 (5H, m), 4.0-4.4 (1H, m), 4.7-4.9 (1H, m), 5.0-5.2 (1/2H, m), 5.5-5.6 (1/2H, m), 6.7-7.8 (13H, m)

MS m/z : 476 (M⁺)

【0086】

【例32】 N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(3-ホルミルエチル) -L-3-(2-ナフチル) アラニン N-ベンジル -N-メチルアミド

トリホスゲン (77.4 mg) のジクロロメタン溶液 (5.5 ml) にドライアイス-アセトン浴中 (-60 °C) で、DMSO (0.11 ml)、N-(ブトキシカルボニル)-N-(3-ヒドロキシプロピル) -L-3-(2-ナフチル) アラニン N-ベンジル -N-メチルアミドのジクロロメタン溶液 (0.29 g in 2.0 ml) 及びトリエチルアミンのジクロロメタン溶液 (0.25 ml in 1.5 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈した。希釈した反応溶液を 0.2 N HCl、水、飽和重曹水、及び飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、酢酸エチル-シクロヘキサン (1:2) で溶出される分画から、油状の標題化合物 (0.20 g、収率 70 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.02 (1H, s), 1.12 (2H, s), 1.31 (4H, s), 1.59 (2H, s), 2.4-2.7 (2H, m), 2.8-3.0 (3H, m), 3.0-3.2 (1H, m), 3.3-3.5 (1H, m), 3.6-3.8 (2H, m), 4.1-4.9 (2H, m), 5.0-5.2 (1/3H, m), 5.4-5.6 (2/3H, m), 6.7-7.9 (12H, m), 9.64 (1/2H, t, J = 2 Hz), 9.75 (1/2H, s)

【0087】

【例33】 N-(3-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル) プロピル) -N-(ブトキシカルボニル)-L-3-(2-ナフチル) アラニン N-ベンジル -N-メチルアミド

N-(ブトキシカルボニル)-N-(3-プロパナル) -L-3-(2-ナフチル) アラニン-N-ベンジル -N-メチルアミド (0.20 g) のメタノール溶液 (4 ml) に、4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン塩酸塩 (118 mg) 及びソジウムボロヒドリド (123 mg) を加え、室温で 4 時間攪拌した後、反応溶液を酢酸エチルで希釈した。希釈した溶液を飽和重曹水、水、及び飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、酢酸エチル-エタノール (1:1) で溶出される分画から、油状の標題化合物 (196 mg、収率 69 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.0-1.5 (8H, m), 1.5-2.0 (3H, m), 2.03 (3H, s), 2.1-2.5 (10H, m), 2.7-3.0 (1H, m), 2.84 (1H, s), 3.0-3.2 (1H, m), 3.2-3.6 (3H, m), 4.24 (1/2H, d, J = 15 Hz), 4.6-4.9 (1/2H, m), 5.3-5.7 (1H, m), 6.7-7.9 (17H, m)

MS m/z : 676 (M^+)

【0088】

【例34】 N-(3-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル)プロピル)-L-3-(2-ナフチル)アラニン
N-ベンジル-N-メチルアミド塩酸塩

N-(3-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル)プロピル)-N-(ブトキシカルボニル)-L-3-(2-ナフチル)アラニン N-ベンジル-N-メチルアミド (192 mg) のジクロロメタン溶液 (0.4 ml) に、氷冷下 4 N HCl/酢酸エチル (0.35 ml) を加え、室温で17時間攪拌した後、反応液を濃縮し、エタノールから再結晶したところ、標題化合物を白色結晶 (150 mg、収率 89 %) で得た。

IR (KBr ペレット) cm^{-1} : 3259, 3028, 1652, 1602
 1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.97 (3H, s), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.7 (4H, m), 2.9-3.5 (10H, m), 3.93 (1/4H, d, $J = 16$ Hz), 4.22 (3/4H, d, $J = 15$ Hz), 4.36 (1/4H, d, $J = 16$ Hz), 4.65 (3/4H, d, $J = 15$ Hz), 4.93 (1H, s), 6.7-8.4 (17H, m), 9.40 (1H, s); 9.98 (1H, s), 11.31 (1H, s)

MS m/z : 576 (M^+)

m. p. 147-148°C

【0089】

【例35】 N-(4-アセトアミド-4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニル)-L-3-(2-ナフチル)アラニン
N-ベンジル-N-メチルアミド

N-(3-(2-ナフチル)アラニン N-ベンジル-N-メチルアミド (300 mg) の THF 溶液 (5 ml) に、トリエチルアミン (0.13 ml) 及びカルボニルジイミダゾール (160 mg) を加え、室温で5時間攪拌した後、反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し (酢酸エチル)、カルボニルイミダゾール誘導体 (314 mg) を得た。これを DMF (3 ml) に溶かし、ジイソプロピルアミン (0.12 ml) 及び4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン塩酸塩 (188 mg) を加え、室温で1時間攪拌した後、反応液を飽和重曹水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。酢酸エチル-エタノール (10:1) で溶出される分画から、結晶状の標題化合物 (370 mg) を得た。

m. p. 154-155°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3300, 1750, 1629, 1537

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm : 1.4-1.6 (2H, m), 1.86 (3H, s), 2.1-2.3 (2H, m), 2.54 (2H, s), 2.8-3.0 (3H, m), 3.1-3.3 (2H, m), 3.61 (2H, s), 3.7-4.0 (2H, m), 6.9-8.0 (17H, m), 9.12 (1H, s)

MS m/z : 562 (M^+)

【0090】

【例36】 N-ベンジル-3,4-ジクロロフェニル-N-メチルアセトアミド

ジクロロメタン (100 ml) に、3,4-ジクロロフェニル酢酸 (5.12 g) を溶解し、氷冷下ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.72 g) 及びウォーターソルブドカルボジイミド塩酸塩 (5.27 g) 水溶液及びトリエチルアミン (3.8 ml) を加えた後、N-メチルベンジルアミン (3.3 ml) を加え、室温で3時間攪拌し、反応液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、シクロヘキサナー酢酸エチル (1:1) で溶出される分画から、油状の標題化合物 (6.76 g、収率 87.7 %) を得た。

MS m/z : 307 (M^+ ; Cl = 35 として)

1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 2.92 & 3.00 (あわせて 3H, それぞれ s), 3.67 & 3.72 (あわせて 2H, それぞれ s), 4.55 & 4.61 (あわせて 2H, それぞれ s), 7.03-7.57 (8H, m)

【0091】

【例37】 N-ベンジル-N-メチル-2-(2-ナフチル)アセトアミド

例 (35) と同様にして標題化合物を得た。

MS m/z : 289 (M^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 2.92 & 2.99 (あわせて 3H, それぞれ s), 3.92 & 3.95 (あわせて 2H, それぞれ s), 4.56 & 4.64 (あわせて 2H, それぞれ s), 7.12-7.50 (8H, m), 7.66-7.84 (4H, m)

【0092】

【例38】 N-ベンジル-N-メチル-2-(1-ナフチル)アセトアミド

例 (35) と同様にして標題化合物を得た。

MS m/z : 289 (M^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 2.94 & 3.03 (あわせて 3H, それぞれ s), 4.18 & 4.20 (あわせて 2H, それぞれ s), 4.56 & 4.66 (あわせて 2H, それぞれ s), 7.12-7.56 (9H, m), 7.70-8.00 (3H, m)

【0093】

【例39】 N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-メチルペンタンアミド

DMF (50 ml) に例 (35) の化合物 (2.65 g) を溶解し、 N_2 気流下、氷冷にて、1.0 M NaN(TMS)₂/THF (9.5 ml) を加えた後、1-ブロモ-3-テトラヒドロピラニルオキシプロパン (2.37 g) を加え、室温で1時間攪拌し、反応液を希塩酸中に注入し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去して、未精製油状物を得た。得られた油状物をエタノール (38 ml) に溶解し、室温にて 4N HCl/酢酸エチル (2.6 ml) を加え、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄

後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、シクロヘキサン-酢酸エチル (1:3) で溶出される分画から、油状の標題化合物 (2.39 g、収率 76.0 %) を得た。

MS m/z : 365 (M^+ ; $Cl = 35$ として)

1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.40-1.89 (4H, m), 2.12-2.31 (1H, m), 2.85 & 2.99 (あわせて 3H, それぞれ s), 3.56-3.78 (3H, m), {4.35 & 4.62 (d, $J = 16$ Hz), 4.59 (s), あわせて 2H }, 7.03-7.42 (8H, m)

例 (39) と同様の方法により例 (40)~(44) の化合物を得た。

【0094】

【例40】 N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-N-メチルブタンアミド

MS m/z : 351 (M^+ ; $Cl = 35$ として)

1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.64 (1H, bs), 1.84-2.02 (1H, m), 2.27-2.45 (1H, m), 2.85 & 2.99 (あわせて 3H, それぞれ s), 3.50-3.66 (2H, m), 3.97-4.16 (1H, m), 4.35-4.68 (2H, m), 7.09-7.54 (8H, m)

【0095】

【例41】 N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-6-ヒドロキシ-N-メチルヘキサンアミド

MS m/z : 379 (M^+ ; $Cl = 35$ として)

1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.06-1.83 (5H, m), 2.07-2.22 (1H, m), 2.84 & 2.98 (あわせて 3H, それぞれ s), 3.53-3.75 (3H, m), 4.31-4.65 (2H, m), 7.04-7.54 (8H, m)

【0096】

【例42】 N-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-メチル-2-(2-ナフチル)ペンタンアミド

MS m/z : 347 (M^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.44-1.94 (3H, m), 2.25-2.43 (1H, m), 2.85 & 2.97 (あわせて 3H, それぞれ s), 3.51-3.71 (2H, m), 3.81-3.95 (1H, m), {4.09 & 4.15 (d, d, $J = 7$ Hz), 4.20 & 4.70 (d, d, $J = 16$ Hz); あわせて 2H }, 4.61 (1H, s), 7.05-7.32 (5H, m), 7.42-7.48 (3H, m), 7.68-7.84 (4H, m)

【0097】

【例43】 N-ベンジル-5-ヒドロキシ-N-メチル-2-(1-ナフチル)ペンタンアミド

MS m/z : 347 (M^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.54-2.02 (3H, m), 2.30-2.49 (1H, m), 2.61 & 3.02 (あわせて 3H, それぞれ s), 3.52-3.74 (2H, m), 3.49-4.54 (3H, m), 4.65 (1H, s), 6.96-8.11 (12H, m)

【0098】

【例44】 N-ベンジル-7-ブロモ-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチルヘブタンアミド

MS m/z : 455 (M^+ ; $Br = 79$, $Cl = 35$)

1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.06-1.51 (4H, m), 1.64-1.8

9 (3H, m), 2.02-2.20 (1H, m), 2.85 & 2.99 (あわせて 3H, それぞれ s), 3.31-3.41 (2H, m), 3.62 & 3.71 (あわせて 1H, それぞれ t, $J = 7$ Hz), {4.35 & 4.59 (d, d, $J = 17$ Hz), 4.59 (s), あわせて 2H }, 7.04-7.42 (8H, m)

【0099】

【例45】 N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ホルミル-N-メチルブタンアミド

ジクロロメタン (96 ml) にトリオスゲン (0.48 g) を溶解し、 N_2 気流下、 $-50^\circ C$ にて、ジメチルスルホキシド (0.68 ml) 及びジクロロメタン (7.3 ml) に溶解した例 (39) のアルコール体 (1.47 g) を滴下し、10分間攪拌した後に、ジクロロメタン (7.8 ml) に溶解したトリエチルアミン (1.56 ml) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、シクロヘキサン-酢酸エチル (1:1) で溶出される分画から、油状の標題化合物 (1.08 g、収率 74.4 %) を得た。

MS m/z : 366 (M^+ ; $Cl = 35$ として)

1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.96-2.10 (1H, m), 2.31-2.53 (3H, m), 2.82 & 2.99 (あわせて 3H, それぞれ s), 3.75 & 3.87 (あわせて 1H, t, t, $J = 8$ Hz, 8 Hz), {4.37 & 4.58 (d, $J = 17$ Hz), 4.52 & 4.58 (d, $J = 14$ Hz), q_{A-B} 2個で 2H }, 7.01-7.42 (8H, m), 9.65 & 9.76 (あわせて 1H, それぞれ s)

例 (45) と同様の方法により例 (46)~(49) の化合物を得た。

【0100】

【例46】 N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ホルミル-N-メチルプロパンアミド

MS m/z : 349 (M^+ ; $Cl = 35$ として)

1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 2.59-2.71 (1H, m), 2.87 & 2.93 (あわせて 3H, それぞれ s), 3.49-3.63 (1H, m), 4.29-4.38 (1H, m), 4.52-4.68 (2H, m), 7.05-7.42 (8H, m), 9.77 & 9.81 (あわせて 1H, それぞれ s)

【0101】

【例47】 N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-5-ホルミル-N-メチルペンタンアミド

MS m/z : 377 (M^+ ; $Cl = 35$ として)

1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.08-1.79 (3H, m), 2.05-2.24 (1H, m), 2.30-2.56 (2H, m), 2.84 & 2.99 (あわせて 3H, それぞれ s), 3.61-3.75 (1H, m), {4.35 & 4.62 (d, d, $J = 17$ Hz), 4.54 & 4.64 (d, d, $J = 15$ Hz), あわせて 2H }, 7.04-7.51 (8H, m), 9.70 & 9.75 (あわせて 1H, それぞれ s)

【0102】

【例48】 N-ベンジル-4-ホルミル-N-メチル-2-(2-ナフチル)ブタンアミド

MS m/z : 345 (M⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.10-2.26 (1H, m), 2.34-2.54 (3H, m), 2.82 & 2.98 (あわせて 3H, それぞれ s), 3.90-4.08 (1H, m), {4.23 & 4.71 (d, d, J = 17Hz), 4.54 & 4.68 (d, d, J = 15 Hz), あわせて 2H}, 7.02-7.34 (5H, m), 7.41-7.52 (3H, m), 7.66-7.85 (4H, m), 9.67 & 9.76 (あわせて 1H, それぞれ s)

【0103】

【例49】N-ベンジル-4-ホルミル-N-メチル-2-(1-ナフチル)ブタンアミド

MS m/z : 345 (M⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.07-2.24 (1H, m), 2.40-2.67 (3H, m), 2.58 & 3.00 (あわせて 3H, それぞれ s), {3.97 & 4.40 (d, J = 17 Hz), 4.55 & 4.71 (d, J = 15 Hz), あわせて 2H}, 4.53-4.70 (1H, m), 6.91-8.24 (12H, m), 9.69 & 9.80 (あわせて 1H, それぞれ s)

【0104】

【例50】5-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル)-N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチルペンタンアミド

メタノール (18.2 ml) に例 (45) のアルデヒド体 (0.88

Anal. :	Calcd	C, 62.79 ; H, 6.42 ; N, 6.86 ; Cl, 17.37
	Found	C, 62.67 ; H, 6.99 ; N, 6.40 ; Cl, 17.62

IR (KBr) cm⁻¹ : 3420, 1640

蔞酸塩・1/2 水和物

Anal. :	Calcd	C, 61.35 ; H, 6.06 ; N, 6.31
	Found	C, 61.68 ; H, 6.34 ; N, 5.98

フマル酸塩・1 水和物

Anal. :	Calcd	C, 61.71 ; H, 6.19 ; N, 5.99 ; Cl, 10.11
	Found	C, 61.83 ; H, 6.44 ; N, 5.48 ; Cl, 9.53

硝酸塩・1/2 水和物

Anal. :	Calcd	C, 60.18 ; H, 6.16 ; N, 8.77 ; Cl, 11.10
	Found	C, 60.07 ; H, 6.23 ; N, 8.58 ; Cl, 11.07

硫酸塩・4 水和物

Anal. :	Calcd	C, 52.17 ; H, 6.43 ; N, 5.70 ; Cl, 9.62
	Found	C, 52.64 ; H, 6.16 ; N, 5.64 ; Cl, 9.35

メタンスルホン酸塩・2 水和物

Anal. :	Calcd	C, 56.72 ; H, 6.49 ; N, 6.01 ; Cl, 10.14
	Found	C, 56.33 ; H, 6.53 ; N, 5.89 ; Cl, 9.77

例 (50) と同様の方法により例 (51)~(75) の化合物を得た。

¹H NMR のみアミノフリー体で測定しているが、その他の物理データは塩として測定した。

Anal. :	Calcd	C, 57.53 ; H, 6.37 ; N, 8.05 ; Cl, 20.37
	Found	C, 57.36 ; H, 7.16 ; N, 7.54 ; Cl, 19.97

IR (KBr) cm⁻¹ : 1640

MS m/z : 475 (M⁺ ; フリー体 ; Cl = 35)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.34-1.84 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.21-2.33 (6H, m), 2.86 & 2.99 (あわせて 3H, それぞれ s), 3.39-3.45 (2H, m), 3.52-3.61 (2H,

g) を溶解し、N₂ 気流下、室温にて、ソジウムシアノボロヒドリド (0.31 g) 及び 4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン塩酸塩 (0.61 g) を加え、1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-酢酸エチル-エタノール (4:1:1) で溶出される分画から、非結晶性固体の標題化合物 (1.07 g、収率 78.1 %) を得た。

m. p. 56 °C ~ (foam)

MS m/z : 565 (M⁺ ; Cl = 35)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.20-2.41 (12H, m), 2.01 (3H, s), 2.68-2.98 (2H, m), 2.86 & 2.98 (あわせて 3H, それぞれ s), 3.66 & 3.75 (あわせて 1H, それぞれ t, J = 7 Hz), {4.38 & 4.63 (d, d, J = 16 Hz, J = 16 Hz), 4.58 (d, J = 3 Hz), あわせて 2H}, 5.49 & 5.52 (あわせて 1H, bs, bs), 6.97-7.46 (13H, m)

各種の酸を用いて、以下の塩を合成した。

塩酸塩・1/2 水和物

m. p. 134 °C ~ (foam)

Anal. :	Calcd	C, 62.79 ; H, 6.42 ; N, 6.86 ; Cl, 17.37
	Found	C, 62.67 ; H, 6.99 ; N, 6.40 ; Cl, 17.62

m. p. 189-190 °C

【0105】

【例51】5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチルペンタンアミド塩酸塩・1/2 水和物

m), 3.63 & 3.71 (あわせて 1H, それぞれ t, J = 7 Hz), {4.36 & 4.63 (d, d, J = 17 Hz, J = 17 Hz), 4.56 & 4.61 (d, d, J = 15 Hz, J = 15 Hz), あわせて 2H}, 7.04-7.42 (8H, m)

【0106】

【例52】5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-ベン
ジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチルペンタンアミ
ド

Anal.: Calcd C, 63.42; H, 6.48; N, 4.62; Cl, 17.55
Found C, 63.74; H, 6.72; N, 4.43; Cl, 16.72

IR (KBr) cm^{-1} : 1710, 1640

MS m/z : 550 (M^+ ; フリー体; Cl = 35)

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.33-1.76 (4H, m), 1.89 &
1.90 (あわせて 3H, それぞれ s), 1.98-2.34 (6H, m),
2.38-2.46 (2H, m), 2.60-2.71 (2H, m), 2.84 & 2.97
(あわせて 3H, それぞれ s), 3.65 & 3.74 (あわせて 1
H, t, t, J = 7 Hz, J = 7 Hz), 4.35-4.65 (2H, m), 6.
99-7.41 (13H, m)

【0107】

【例53】5-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン
-1-イル)-N-ベンジル-N-メチル-2-(2-ナフチル)ペン
タンアミド

m.p. 148-151°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3300, 1640

MS m/z : 547 (M^+ ; フリー体)

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.39-2.23 (8H, m), 2.02 (3
H, s), 2.35-2.59 (4H, m), 2.83-2.94 (2H, m), 2.88
& 2.97 (あわせて 3H, それぞれ s), 3.87 & 3.97 (あ
わけて 1H, t, t, J = 7 Hz, J = 7 Hz), {4.25 & 4.74
(d, d, J = 17 Hz, J = 17 Hz), 4.53 & 4.68 (d, d, J =
15 Hz, J = 15 Hz), あわけて 2H}, 5.84 & 6.03 (あ
わけて 1H, bs, bs), 7.03-7.48 (13H, m), 7.67-7.85
(4H, m)

【0108】

【例54】4-(アセチルピペラジン-1-イル)-N-ベンジ
ル-N-メチル-2-(2-ナフチル)ペンタンアミド

1水和物

m.p. 93°C (foam)

Anal.: Calcd C, 65.82; H, 6.95; N, 7.42

IR (KBr) cm^{-1} : 1640

MS m/z : 457 (M^+ ; フリー体)

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.31-1.93 (4H, m), 2.06 (3
H, s), 2.11-2.39 (6H, m), 2.86 & 2.97 (あわせて 3
H, それぞれ s), 3.38-3.44 (2H, m), 3.56-3.63 (2H,
m), 3.82 & 3.91 (あわせて 1H, それぞれ t, J = 7 Hz
), {4.22 & 4.77 (d, d, J = 17 Hz, J = 17 Hz), 4.57
& 4.65 (d, d, J = 15 Hz, J = 15 Hz), あわけて 2H
}, 7.05-7.34 (5H, m), 7.42-7.51 (3H, m), 7.67-7.
83 (4H, m)

【0109】

【例55】5-(4-アセチル-4-フェニルピペリジン-1-
イル)-N-ベンジル-N-メチル-2-(2-ナフチル)ペンタン
アミド

1.5水和物

m.p. 91°C (foam)

ド塩酸塩・1/2水和物

m.p. 72°C (foam)

Anal.: Calcd C, 70.24; H, 6.98; N, 4.31

IR (KBr) cm^{-1} : 1700, 1640

MS m/z : 532 (M^+ ; フリー体)

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.50-2.45 (12H, m), 1.90 (3
H, s), 2.71-2.79 (2H, m), 2.86 & 2.96 (あわせて 3
H, それぞれ s), 3.84 & 3.95 (あわせて 1H, それぞれ
t, J = 7 Hz), {4.25 & 4.74 (d, d, J = 17 Hz, J = 17
Hz), 4.54 & 4.67 (d, d, J = 15 Hz, J = 15 Hz), あわ
せて 2H}, 7.03-7.48 (11H, m), 7.66-7.83 (4H, m)

【0110】

【例56】5-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン
-1-イル)-N-ベンジル-N-メチル-2-(1-ナフチル)ペン
タンアミド

1水和物

Anal.: Calcd C, 69.90; H, 6.92; N, 6.40

IR (KBr) cm^{-1} : 3290, 1640

MS m/z : 547 (M^+ ; フリー体)

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.47-3.05 (14H, m), 2.03 (3
H, s), 2.66 & 3.03 (あわせて 3H, それぞれ s), 3.97-
4.73 (3H, m), 5.95 & 6.19 (あわせて 1H, bs, bs),
6.93-8.14 (17H, m)

【0111】

【例57】5-(4-アセチル-4-フェニルピペリジン-1-
イル)-N-ベンジル-N-メチル-2-(1-ナフチル)ペンタン
アミド

1.5水和物

m.p. 80°C (foam)

Anal.: Calcd C, 70.24; H, 6.98; N, 4.31

IR (KBr) cm^{-1} : 1700, 1640

MS m/z : 532 (M^+ ; フリー体)

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.43-2.91 (14H, m), 1.91 (3
H, s), 2.62 & 3.09 (あわせて 3H, それぞれ s), {3.99
& 4.62 (d, J = 16 Hz), 4.57 & 4.72 (d, J = 15 Hz),
あわけて 2H}, 4.40-4.45 (1H, m), 6.87-8.17 (17
H, m)

【0112】

【例58】5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-ベン
ジル-N-メチル-2-(1-ナフチル)ペンタンアミド

1水和物

m.p. 100°C (foam)

IR (KBr) cm^{-1} : 1640

MS m/z : 457 (M^+ ; フリー体)

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.40-1.85 (4H, m), 2.07 (3
H, m), 2.18-2.45 (6H, m), 2.62 & 3.04 (あわせて 3

H,それぞれ s), 3.38-3.45 (2H, m), 3.52-3.63 (2H, m), 3.94-4.72 (3H, m), 6.97-8.16 (12H, m)

【0113】

【例59】4-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン

Anal.: Calcd C, 62.26; H, 6.24; N, 7.02; Cl, 17.78
Found C, 62.38; H, 6.46; N, 6.83; Cl, 17.33

IR (KBr) cm^{-1} : 3250, 1640

MS m/z : 551 (M^+ ; フリー体, Cl = 35)

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.98-3.13 (12H, m), 2.11 (3H, s), 2.83 & 2.99 (あわせて 3H,それぞれ s), 3.45-3.52 (1H, m), 4.26-4.87 (2H, m), 6.69-6.84 (1H, m), 6.90-7.42 (13H, m)

【0114】

【例60】4-(4-アセチル-4-フェニルピペラジン-1-イル)-N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチルブタンアミド塩酸塩

m.p. 82 $^{\circ}\text{C}$ (foam)

IR (KBr) cm^{-1} : 1710, 1640

MS m/z : 551 (M^+ ; フリー体, Cl = 35)

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.78-2.98 (12H, m), 1.88 & 1.90 (あわせて 3H,それぞれ s), 2.86 & 2.98 (あわせて 3H,それぞれ s), 3.86 & 3.95 (あわせて 1H,それぞれ t, $J = 7$ Hz), 4.35-4.66 (2H, m), 7.05-7.43 (13H, m)

Anal.: Calcd C, 61.04; H, 6.29; N, 6.10; Cl, 10.29
Found C, 61.04; H, 6.78; N, 6.37; Cl, 9.92

IR (KBr) cm^{-1} : 3300, 1640

MS m/z : 579 (M^+ ; フリー体, Cl = 35)

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.17-2.31 (10H, m), 2.04 (3H, s), 2.49-2.77 (6H, m), 2.86 & 2.98 (あわせて 3H,それぞれ s), 3.67 & 3.78 (あわせて 1H,それぞれ t, $J = 7$ Hz), {4.37 & 4.61 (d, d, $J = 17$ Hz, $J = 17$ Hz), 4.52 & 4.66 (d, d, $J = 15$ Hz, $J = 15$ Hz), あわ

Anal.: Calcd C, 64.12; H, 6.15; N, 4.27; Cl, 10.82
Found C, 63.60; H, 6.23; N, 4.31; Cl, 10.52

IR (KBr) cm^{-1} : 1710, 1640

MS m/z : 564 (M^+ ; フリー体, Cl = 35)

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.41-1.85 (10H, m), 1.91 (3H, s), 2.06-2.21 (2H, m), 2.30-2.51 (4H, m), 2.85 & 2.98 (あわせて 3H,それぞれ s), 3.63 & 3.74 (あわせて 1H,それぞれ t, $J = 7$ Hz), {4.38 & 4.62 (d, d, $J = 17$ Hz, $J = 17$ Hz), 4.53 & 4.63 (d, d, $J = 15$ Hz, $J = 15$ Hz), あわ

Anal.: Calcd C, 57.05; H, 6.15; N, 7.12; Cl, 12.02
Found C, 56.90; H, 5.87; N, 6.57; Cl, 11.87

IR (KBr) cm^{-1} : 1640

MS m/z : 489 (M^+ ; フリー体, Cl = 35)

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.20-1.84 (6H, m), 2.08 (3H, s), 2.27-2.42 (6H, m), 2.84 & 2.98 (あわせて 3H,それぞれ s), 3.43-3.46 (2H, m), 3.58-3.72 (3H, m), 4.32-4.68 (2H, m), 7.06-7.41 (8H, m)

-1-イル)-N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチルブタンアミド塩酸塩・1/2 水和物

m.p. 140 $^{\circ}\text{C}$ (foam)

【0115】

【例61】4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチルブタンアミド塩酸塩

IR (KBr) cm^{-1} : 1640

MS m/z : 461 (M^+ ; フリー体, Cl = 35)

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.61-2.36 (8H, m), 2.06 & 2.07 (あわせて 3H,それぞれ s), 2.88 & 3.00 (あわせて 3H,それぞれ s), 3.28-3.61 (4H, m), 3.86 & 3.93 (あわせて 1H,それぞれ t, $J = 7$ Hz), {4.36 & 4.64 (d, d, $J = 17$ Hz, $J = 17$ Hz), 4.55 & 4.62 (d, d, $J = 15$ Hz, $J = 15$ Hz), あわせて 2H }, 7.02-7.44 (8H, m)

【0116】

【例62】6-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル)-N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチルヘキサンアミド塩酸塩・1 水和物

m.p. 91 $^{\circ}\text{C}$ (foam)

せて 2H }, 6.00 & 6.16 (あわせて 1H, bs, bs), 7.01-7.42 (13H, m)

【0117】

【例63】6-(4-アセチル-4-フェニルピペリジン-1-イル)-N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチルヘキサンアミド塩酸塩

m.p. 81 $^{\circ}\text{C}$ (foam)

z, $J = 15$ Hz), あわせて 2H }, 6.97-7.41 (13H, m)

【0118】

【例64】6-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル)-N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチルヘキサンアミド塩酸塩・1/2 水和物

m.p. 135-138 $^{\circ}\text{C}$

【0119】

【例65】N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-5-(4-ピペリドン-1-イル)ペンタンアミド

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 2957, 2938, 1716, 1644

MS m/z : 446 (M^+ ; Cl = 35)

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.6-2.0 (2H, m), 2.0-2.2 (2

H, m), 2.2-2.5 (6H, m), 2.5-2.8 (4H, m), 2.86 (2H, s), 2.99 (1H, s), 3.6-3.8 (1H, m), {4.36 (d, J = 17 Hz), 4.59 (bs), 4.60 (d, J = 17 Hz), あわせて 2

Anal.: Calcd C, 56.22; H, 5.80; N, 5.04; Cl, 12.77

Found C, 56.62; H, 5.73; N, 5.79; Cl, 15.81

【0120】

【例66】5-(4-カルバモイルピペリジン-1-イル)-N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチルペンタンアミド

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3532, 3413, 2948, 1679, 1644, 1591

MS m/z: 475 (M⁺; Cl = 35)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.3-2.2 (11H, m), 2.23 (1H, t, J = 7 Hz), 2.32 (1H, t, J = 7 Hz), 2.8-3.0 (2H, m), 2.86 (2H, m), 2.98 (1H, s), 3.65 & 3.75 (あわせて 1H, それぞれ t, J = 7 Hz), {4.38 (d, J = 17 Hz), 4.58 (bs), 4.62 (d, J = 17 Hz), あわせて 2H}, 2.4-2.7 (2H, bs), 7.0-7.5 (8H, m)

前記化合物の蓚酸塩

m.p. 63 °C ~ (foam)

【0121】

【例67】N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-5-(4-(2-ピペリドン-1-イル)-ピペリジン-1-イル)ペンタンアミド

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3020, 1667, 1648

MS m/z: 515 (M⁺; Cl = 35)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.3-1.8 (6H, m), 1.9-2.2 (6H, m), 2.2-2.5 (4H, m), 2.85 (2H, s), 2.85-2.98 (2H, m), 2.98 (1H, s), 3.63 & 3.72 (あわせて 1H, それぞれ t, J = 7 Hz), 3.9-4.1 (1H, m), {4.36 (d, J = 17 Hz), 4.58 (bs), 5.62 (d, J = 17 Hz), あわせて 2H}, 7.0-7.5 (8H, m)

前記化合物の蓚酸塩

m.p. 178-179 °C

【0122】

【例68】N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-5-(1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ-(4,5)デカ-4-オン-8-イル)ペンタンアミド

m.p. 134-136 °C

IR (KBr) cm⁻¹: 3391, 3248, 2929, 1710, 1643, 1601

MS m/z: 578 (M⁺; Cl = 35)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.3-1.9 (6H, m), 2.0-2.2 (1H, m), 2.3-2.5 (1H, m), 2.5-2.6 (1H, m), 2.6-3.0 (5H, m), 2.86 (2H, s), 2.99 (1H, s), 3.68 & 3.79 (あわせて 1H, それぞれ t, J = 7 Hz), 4.3-4.7 (2H, m), 4.73 (2H, bs), 6.0-6.2 (1H, bs), 6.8-7.5 (13H, m)

【0123】

【例69】N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-5-

H}, 7.0-7.5 (8H, m)

前記化合物の蓚酸塩

m.p. 65 °C ~ (foam)

(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)-N-メチルペンタンアミド

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3720, 3610, 2953, 1643, 1603

MS m/z: 524 (M⁺; Cl = 35)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.4-1.9 (6H, m), 2.0-2.3 (3H, m), 2.3-2.6 (4H, m), 2.8-2.9 (2H, m), 2.86 (2H, s), 2.98 (1H, s), 3.6-3.9 (1H, m), 4.3-4.7 (2H, m), 7.0-7.6 (13H, m)

前記化合物の蓚酸塩

m.p. 115-118 °C

【0124】

【例70】N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-N-メチルペンタンアミド

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3705, 3610, 2974, 2938, 1644, 1603

MS m/z: 448 (M⁺; Cl = 35)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.3-1.8 (7H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.2-2.5 (2H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.98 (1H, s), 3.6-3.8 (2H, m), 4.3-4.7 (2H, m), 7.0-7.5 (8H, m)

【0125】

【例71】5-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル)-N-ベンジル-N-メチル-2-ナフチルペンタンアミド蓚酸塩

m.p. 193 °C

IR (KBr) cm⁻¹: 1678, 1623

MS m/z: 561 (M⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.55-1.93 (5H, m), 2.04 (3H, s), 2.2-2.4 (1H, bs), 2.65-2.77 (2H, m), 2.78 & 2.86 (あわせて 3H, それぞれ s), 2.9-3.3 (7H, m), 3.4-3.6 (3H, m), 4.29 & 4.40 (あわせて 1H, それぞれ d, J = 17 Hz), 4.17 & 4.75 (あわせて 2H, それぞれ d, J = 15 Hz), 6.75-7.85 (17H, m)

【0126】

【例72】5-(4-アセチル-4-フェニルピペリジン-1-イル)-N-ベンジル-N-メチル-2-(2-ナフチルメチル)ペンタンアミド蓚酸塩

m.p. 85 °C

IR (KBr) cm⁻¹: 1704, 1634

MS m/z: 546 (M⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.38-1.9 (5H, m), 1.93 (3H, s), 2.29-2.47 (3H, m), 2.68 & 2.92 (あわせて 3H, それぞれ s), 2.57-3.19 (6H, m), 3.45-3.7 (3H, m), 4.24 & 4.77 (あわせて 2H, それぞれ d, J = 15 Hz),

6.80-7.85 (17H, m)

【0127】

【例73】5-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル)-2, N-ジベンジル-N-メチルペンタンアミド塩

酸塩

m. p. 125°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3419, 1677, 1637

MS m/z : 511 (M^+)

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 2.12 (3H, s), 1.44-2.16 (4H, m), 2.68 & 2.92 (あわせて 3H, それぞれ s), 2.61-3.41 (10H, m), 3.26-3.40 (2H, m), 4.22 (1H, d, $J = 7$ Hz), 4.38 & 4.65 (あわせて 2H, それぞれ d, $J = 15$ Hz), 6.78-6.87 (1H, bs), 6.90-7.40 (15H, m)

【0128】

【例74】4-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル)-N-ベンジル-N-メチル-2-(2-ナフチルメチル)ブタンアミド塩酸塩

m. p. 110°C

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3230, 1675, 1630

MS m/z : 547 (M^+)

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.7-2.4 (8H, m), 2.62 & 2.92 (あわせて 3H, それぞれ s), 2.5-3.5 (10H, m), 3.91-4.20 (2H, m), 4.68-4.81 (1H, m), 6.72-7.88 (17H, m)

【0129】

【例75】5-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル)-N-ベンジル-N-メチル-2-(2-ナフチルチオ)プロピオンアミド塩酸塩

Anal.: Calcd C, 62.33; H, 6.39; N, 6.06; Cl, 10.22

Found C, 62.64; H, 6.43; N, 6.12; Cl, 10.32

IR (KBr) cm^{-1} : 3270, 1680, 1640

MS m/z : 593 (M^+ ; フリー体, $\text{Cl} = 35$)

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.06-1.76 (8H, m), 2.02 (3H, s), 2.06-2.39 (8H, m), 2.78-2.82 (2H, m), 2.85 & 2.98 (あわせて 3H, それぞれ s), 3.61 & 3.70 (あわせて 1H, それぞれ t, $J = 7$ Hz), {4.35 & 4.63 (d, $J = 17$ Hz), 4.59 (s), あわせて 2H}, 5.52 (1H,

Anal.: Calcd C, 64.57; H, 6.32; N, 4.18; Cl, 10.59

Found C, 64.31; H, 6.42; N, 4.23; Cl, 10.40

IR (KBr) cm^{-1} : 1700, 1640

MS m/z : 578 (M^+ ; フリー体, $\text{Cl} = 35$)

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.04-1.83 (8H, m), 1.90 (3H, s), 2.01-2.28 (6H, m), 2.43-2.48 (2H, m), 2.69-2.72 (2H, m), 2.85 & 2.98 (あわせて 3H, それぞれ s), 3.60 & 3.69 (あわせて 1H, それぞれ t, $J = 7$ Hz), {4.35 & 4.62 (d, $J = 17$ Hz, $J = 17$ Hz), 4.58 (s), あわせて 2H}, 6.99-7.41 (13H, m)

【0132】

【例78】N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-N-メチルブタンアミド

m. p. 133°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3413, 1676, 1643

MS m/z : 579 (M^+)

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.54-2.36 (8H, m), 2.97 & 2.99 (あわせて 3H, それぞれ s), 2.55-3.45 (9H, m), 3.84-4.07 (1H, m), 4.37 & 4.38 & 4.74 & 4.76 (あわせて 2H, それぞれ d, $J = 15$ Hz), 6.87-7.10 (1H, bs), 7.10-7.96 (17H, m)

【0130】

【例76】7-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル)-N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチルヘプタンアミド蓚酸塩・1/2 水和物

例(44)で得られたN-ベンジル-7-ブロモ-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチルヘプタンアミド (0.457 g)のDMF溶液 (9 ml)に4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン塩酸塩 (0.280 g)及びトリエチルアミン (0.15 ml)を加え、50°Cにて加熱溶解させた。さらに、NaI (0.030 g)及び重曹 (0.252 g)を加え、50°Cで2時間、85°Cで1時間加熱した。水にあげ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し (クロロホルム-エタノール-酢酸エチル (6:1:1 ~ 4:1:1))、標題化合物のアミノフリー体 (0.459 g)を得た。さらにエタノールに溶解した後、蓚酸 (0.077 g)を加えて濃縮し、メタノール-イソプロピルエーテルから再結晶を行い、標題化合物 (0.471 g)を得た。

m. p. 151-153°C

bs), 7.04-7.42 (13H, m)

【0131】

【例77】7-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル)-N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチルヘプタンアミド蓚酸塩

例(74)と同様にして合成した。

m. p. 135-136°C

DMF (60 ml)に例(35)のアミド体 (3.08 g)を溶解し、 N_2 気流下、氷冷にて、1.0 M $\text{NaN}(\text{TMS})_2/\text{THF}$ 溶液 (11 ml)を加えた後、2-(2-プロモエチル)-1,3-ジオキサラン (1.32 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を希塩酸中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、シクロヘキサン-酢酸エチル (1:1)で溶出される分画から、油状の標題化合物 (3.45 g、収率 84.4 %)を得た。

MS m/z : 407 (M^+ ; $\text{Cl} = 35$ として)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.44-1.92 (3H, m), 2.13-2.30 (1H, m), 2.84 & 2.97 (あわせて 3H, それぞれ s), 3.67-3.99 (5H, m), {4.36 & 4.61 (d, d, $J = 17$ Hz, $J = 17$ Hz), 4.59 (d, $J = 5$ Hz), 合わせて 2H}, 4.77 & 4.86 (あわせて 1H, それぞれ t, $J = 5$ Hz), 7.03-7.48 (8H, m)

【0133】

【例79】N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ホルミル-N-メチルプロピオンアミド

THF (17 ml) に例 (78) のアセタール体 (3.43 g) を溶解し、室温にて、酢酸 (28 ml) 及び水 (14 ml) を加え、終夜撹拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、シクロヘキサノンクロロホルム-酢酸エチル (1:1:1) で溶出される分画から、油状の標題化合物と原料化合物の約 1:1 混合物 (3.07 g) を得た。

【0134】

【例80】2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-(2-ナフチル)メチルマロン酸ジメチル

2-(2-ナフチル)メチルマロン酸ジメチル (8.80 g) の DMF 溶液 (150 ml) に氷冷下、ナトリウムビストリメチルシリルアミドの THF 溶液 (1 M, 36.1 ml) 及び 2-(2-ブロモエチル)-1,3-ジオキソラン (7.12 g) を加え、50 °C で 7 時間撹拌した。室温で一晩放置した後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し (シクロヘキサノン-酢酸エチル = 3:1)、10.98 g の標題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.65-1.78 (2H, m), 1.92-2.05 (2H, m), 3.40 (2H, s), 3.72 (6H, s), 3.80-4.00 (4H, m), 4.88 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.2-7.9 (7H, m)

【0135】

【例81】4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-(2-ナフチルメチル)ブタン酸メチル

4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-(2-ナフチルメチル)マロン酸ジメチル (3.63 g) の DMF 溶液 (30 ml) に、LiCl (827 mg) 及び水 (351 μ l) を加え、180 °C で 2 時間加熱した後、氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し (シクロヘキサノン-酢酸エチル = 3:1)、油状の標題化合物 (1.64 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.6-1.9 (4H, m), 2.7-2.9 (1H, m), 2.92 (1H, dd, $J = 6, 13$ Hz), 3.11 (1H, dd, $J = 8, 13$ Hz), 3.58 (3H, s), 3.8-4.0 (4H, m), 4.8-4.9 (1H, m), 7.2-7.8 (7H, m)

【0136】

【例82】4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-(2-ナフチルメチル)ブタン酸

4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-(2-ナフチルメチル)ブタン酸メチル (1.64 g) のエタノール溶液 (15 ml) に 1 N NaOH 水溶液 (10 ml) を加え、2 時間加熱還流した。エタノールを留去した後、酢酸エチルを加え、氷冷下 1 N HCl (9.5 ml) を加えて pH 4 に調整した。有機層を分離し、水、食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を留去すると、油状の標題化合物 (1.62 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.62-1.89 (4H, m), 2.78-2.91 (1H, m), 2.93 (1H, dd, $J = 6, 13$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 7, 13$ Hz), 3.75-3.98 (4H, m), 4.81-4.88 (1H, m), 7.25-7.85 (7H, m)

【0137】

【例83】N-ベンジル-4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-(2-ナフチル)メチルブタンアミド

例 (36) と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.6-2.1 (4H, m), 2.59 & 2.84 (あわせて 3H, それぞれ s), 2.9-3.3 (3H, m), 2.75-4.04 (4H, m), 4.13 & 4.22 (あわせて 1H, それぞれ d, $J = 17, 15$ Hz), 4.30 & 4.77 (あわせて 1H, それぞれ d, $J = 17, 15$ Hz), 6.64-7.90 (12H, m)

【0138】

【例84】N-ベンジル-4-ホルミル-N-メチル-2-(2-ナフチルメチル)ブタンアミド

N-ベンジル-N-メチル-4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-(2-ナフチルメチル)ブタン酸アミド (1.67 g) にアセトン (20 ml) 及び水 (10 ml) を加えた溶液に少量の硫酸を加え、2.5 時間撹拌した。室温付近まで温度を下げた後、飽和重曹水を加え、溶液をほぼ中性にした。この中性溶液を減圧濃縮した後、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。有機層を集め、水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた後に濾過した。濾液を減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (シクロヘキサノン-酢酸エチル = 1:1) で精製し、標題化合物 (1.30 g) を油状物質として得た。

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1724, 1633

MS m/z : 360 (M^+)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 2.59 & 2.87 (あわせて 3H, それぞれ s), 1.86-2.58 & 2.82-2.93 (あわせて 4H, それぞれ m), 3.00-3.20 (2H, m), 2.96 & 4.19 (あわせて 1H, それぞれ d, $J = 4.6$ Hz), 4.25 & 4.73 (あわせて 2H, それぞれ d, $J = 15$ Hz), 6.73-7.79 (12H, m), 9.63 & 9.76 (あわせて 1H, それぞれ s)

【0139】

【例85】N-ベンジル-N-メチル-5-t-ブチルジメチルシロキシペンタンアミド

5-t-ブチルジメチルシロキシペンタン酸 (1.0 g) 及び N

-ベンジル-N-メチルアミン (585 μ l) を塩化メチレン (12 ml) に溶かした後、氷冷下 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールヒドレート (557 mg)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (949 mg) 及びトリエチルアミン (575 μ l) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合液を水にあげ、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を、飽和塩化アンモニウム水、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた後に濾過した。濾液を減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル = 5:1) で精製し、標題化合物 (1.20 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.08 & 0.11 (合わせて 6H, それぞれ s), 0.95 & 0.97 (合わせて 9H, それぞれ s), 1.55-1.86 (4H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.97 & 2.99 (合わせて 3H, それぞれ s), 3.62-3.74 (2H, m), 4.60 & 4.66 (合わせて 2H, それぞれ s), 7.19-7.45 (5H, m)

【0140】

【例86】2,N-ジベンジル-N-メチル-5-t-ブチルジメチルシロキシペンタンアミド

ジイソプロピルアミン (533 μ l) の THF 溶液 (4 ml) に -78 $^{\circ}\text{C}$ において n-ブチルリチウム (2.4 ml) をゆっくり滴下し、30分間攪拌した。この溶液に例 (83) の化合物 (1.16 g) の THF 溶液 (4 ml) をゆっくり滴下し、30分間攪拌した後、ベンジルブロミド (494 μ l) の THF 溶液 (4 ml) をゆっくり滴下した。反応液を -60 $^{\circ}\text{C}$ で6時間攪拌した後ゆっくり室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水を加えて反応を止めた。反応混合液を酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した後、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた後に濾過した。濾液を減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル = 3:1) で精製し、標題化合物 (0.94 g) を油状物質として得た。

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1633

MS m/z : 425 (M^+)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.04 (6H, s), 0.86 & 0.88 (合わせて 9H, それぞれ s), 2.62 & 2.86 (合わせて 3H, それぞれ s), 2.65-3.1 (5H, m), 3.49-3.67 (3H, m), 4.22 (1H, d, $J = 7$ Hz), 4.38 & 4.65 (合わせて 2H, それぞれ d, $J = 15$ Hz), 6.80-7.35 (10H, m)

【0141】

【例87】2,N-ジベンジル-N-メチル-5-ヒドロキシペンタンアミド

例 (86) の化合物 (0.94 g) の THF 溶液 (10 ml) に室温で、テトラブチルアンモニウムフルオリドの THF 溶液 (1.0 M, 5 ml) を加え1時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水にあげ、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した後、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗

浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた後に濾過した。濾液を減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: 酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (0.66 g) を油状物質として得た。

IR cm^{-1} : 1630

MS m/z : 311 (M^+)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.82-2.05 (1H, bs), 2.62 & 2.86 (合わせて 3H, それぞれ s), 2.65-3.1 (5H, m), 3.49-3.67 (3H, m), 4.22 (1H, d, $J = 7$ Hz), 4.38 & 4.65 (合わせて 2H, それぞれ d, $J = 15$ Hz), 6.80-7.35 (10H, m)

【0142】

【例88】2,4-ジベンジル-4-ホルミル-N-メチルブタンアミド

例 (45) と同様にして標題化合物を得た。

IR cm^{-1} : 1715, 1630

MS m/z : 309 (M^+)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 2.62 & 2.86 (合わせて 3H, それぞれ s), 1.80-3.15 (6H, m), 4.22 (1H, s), 4.38 & 4.65 (合わせて 2H, それぞれ d, $J = 15$ Hz), 6.80-7.35 (10H, m), 9.68 & 9.81 (合わせて 1H, それぞれ s)

【0143】

【例89】N-ベンジル-N-メチル-2-(2-ナフチルメチル)-4-ペンテンアミド

ジイソプロピルアミン (1.0 ml) の THF 溶液 (22 ml) に -78 $^{\circ}\text{C}$ で n-ブチルリチウム (4.5 ml) をゆっくり滴下し、30分間攪拌した。この溶液にN-ベンジル-N-メチル-3-(2-ナフチル)プロピオンアミド (2.0 g) の THF 溶液 (20 ml) をゆっくり滴下し、30分間攪拌した後、アリルブロミド (685 μ l) を滴下し、-70 $^{\circ}\text{C}$ で1時間、さらに室温で1時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水にあげ、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた後に濾過した。濾液を減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 2:1) で精製し、標題化合物 (1.81 g) を油状物質として得た。

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1630

MS m/z : 343 (M^+)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 2.23-2.65 (2H, m), 2.59 & 2.82 (合わせて 3H, それぞれ s), 2.85-3.24 (3H, m), 4.11 & 4.25 (合わせて 1H, それぞれ d, $J = 16$ Hz), 4.29 & 4.70 (合わせて 1H, それぞれ d, $J = 15$ Hz), 5.11-5.18 (2H, m), 5.66-5.91 (1H, m), 6.62-7.85 (12H, m)

【0144】

【例90】N-ベンジル-3-ホルミル-N-メチル-2-(2-ナフチルメチル)プロピオンアミド

水 (3.3 ml) 及び 1,4-ジオキササン (9.8 ml) の混合溶媒に例 (89) の化合物 (0.1 g) 及び四酸化オスミウムの

THF溶液 (74 μ l, 1 g/10 ml) を室温で加え 5 分間攪拌した。この反応液に過ヨウ素酸ソーダ (1.35 g) を加え 30 分間攪拌した後、水を加えてから酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた後に濾過した。濾液を減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル = 1:1) で精製し、標題化合物 (80 mg) を油状物質として得た。

IR (CHCl₃) cm^{-1} : 1720, 1630

MS m/z : 345 (M^+)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.75 & 2.88 (合わせて 3H, それぞれ s), 2.51-2.90 (2H, m), 3.02-3.31 (2H, m), 3.42-3.79 (1H, m), 4.40 & 4.45 & 4.58 & 4.63 (合わせて 2H, それぞれ s), 6.88-7.84 (12H, m), 9.68 & 9.76 (合わせて 1H, それぞれ s)

【0145】

【例 9 1】 N-ベンジル -N-メチル-2-(2-ナフチルチオ) アセトアミド

2-ナフチルチオール (1.0 g) の THF 溶液 (20 ml) に -70 °C でカリウム (ビストリメチルシリル) アミド (13.7 ml, 0.5 M トルエン溶液) をゆっくり滴下し、30 分間攪拌した。この溶液に N-ベンジル -N-メチル -2-ブロモ酢酸アミド (1.59 g) の THF 溶液 (20 ml) をゆっくり滴下した。1 時間かけて室温まで昇温した後、飽和塩化アンモニウム水にあげ、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた後に濾過した。濾液を減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル = 2:1) で精製し、得られた結晶を再結晶 (n-ヘキサン-酢酸エチル) して標題化合物 (1.47 g) を白色結晶として得た。

m.p. 85 °C

IR (KBr) cm^{-1} : 1646

MS m/z : 321 (M^+)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.93 & 2.96 (合わせて 3H, それぞれ s), 3.85 & 3.87 (合わせて 2H, それぞれ s), 4.55 & 4.57 (合わせて 2H, それぞれ s), 7.11-7.91 (12H, m)

【0146】

【例 9 2】 N-ベンジル-4-(1,3-ジオキソラン -2-イル)-N-メチル-2-(2-ナフチルチオ) ブタンアミド

例 (78) と同様にして標題化合物を得た。

IR (CHCl₃) cm^{-1} : 1645

MS m/z : 421 (M^+)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.59-2.32 (4H, m), 2.88 & 2.95 (合わせて 3H, それぞれ s), 3.71-3.93 (4H, m), 4.03-4.24 (1H, m), 4.30-4.69 (2H, m), 4.70-4.91 (1H, m), 7.07-7.95 (12H, m)

【0147】

【例 9 3】 N-ベンジル -4-ホルミル -N-メチル-2-(2-ナ

フチルチオ) ブタンアミド

例 (84) と同様にして標題化合物を得た。

IR (CHCl₃) cm^{-1} : 1724, 1645

MS m/z : 377 (M^+)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.05-2.85 (4H, m), 2.92 & 3.01 (合わせて 3H, それぞれ s), 4.01 & 4.18 (合わせて 1H, それぞれ t, J = 8 Hz), 4.35 & 4.41 & 4.45 & 4.70 & 4.71 & 4.76 (合わせて 2H, それぞれ s), 7.05-7.97 (12H, m), 9.60 & 9.75 (合わせて 1H, それぞれ s)

【0148】

【例 9 4】 2-(3,4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシベンタン酸メチル

DMF (4.4 ml) に 3,4-ジクロロフェニル酢酸メチル (0.22 g) を溶解し、N₂ 気流下、氷冷にて、1.0 M NaN(TMS)₂/THF (1.1 ml) を加えた後、1-ブロモ -3-テトラヒドロピラニルオキシプロパン (0.27 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を 0.1 N 塩酸中に注入し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去して、未精製油状物を得た。得られた油状物をメタノール (3.6 ml) に溶解し、室温にて 4N HCl/ジオキサン (0.3 ml) を加え、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、シクロヘキサン-酢酸エチル (1:1) で溶出される分画から、油状の標題化合物 (0.25 g, 収率 88.4 %) を得た。

MS m/z : 276 (M^+ ; Cl = 35 として)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.39-1.60 (5H, m), 1.77-1.90 (1H, m), 2.04-2.22 (1H, m), 3.52-3.57 (1H, m), 3.68 (3H, s), 7.15 (1H, dd, J = 2.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2 Hz)

【0149】

【例 9 5】 2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ホルミルブタン酸メチル

ジクロロメタン (2.0 ml) にトリフォスゲン (0.10 g) を溶解し、N₂ 気流下、-50 °C にて、ジメチルスルホキシド (0.15 ml) 及びジクロロメタン (4.8 ml) に溶解した例 (94) のアルコール体 (0.24 g) を滴下し、10 分間攪拌した後に、ジクロロメタン (1.7 ml) に溶解したトリエチルアミン (0.34 ml) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、シクロヘキサン-酢酸エチル (3:1) で溶出される分画から、油状の標題化合物 (0.20 g, 収率 81.4 %) を得た。

MS m/z : 274 (M^+ ; Cl = 35 として)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.00-2.13 (1H, m), 2.29-2.4

7 (3H, m), 3.58 (1H, t, J = 7 Hz), 3.68 (3H, s),
7.12 (1H, dd, J = 2.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2Hz),
7.42 (1H, d, J = 8 Hz), 9.74 (1H, s)

【0150】

【例96】5-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン
-1-イル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)ペンタン酸メチ
ル

メタノール (70 ml) に例 (95) のアルデヒド体 (3.46
g) を溶解し、N₂ 気流下、氷冷にて、ソジウムシアノボ
ロヒドリド (1.57 g) 及び 4-アセトアミド-4-フェニル
ピペリジン塩酸塩 (3.36 g) を加え、室温にて1時間攪
拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1 N 水酸化ナト
リウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウ
ム上で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロ
マトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-酢酸エ
チル-エタノール (4:1:1) で溶出される分画から、油状

Anal.: Calcd C, 54.25; H, 6.08; N, 5.28; Cl, 13.36; Na, 4.33
Found C, 54.08; H, 5.65; N, 4.98; Cl, 12.78; Na, 4.37

IR (KBr) cm⁻¹: 3390, 3290, 1730, 1660

【0152】

【例98】5-(4-アセトアミド-4-フェニル)-2-(3,4-
ジクロロフェニル)ペンタノイル-1,2,3,4-テトラヒド
ロイソキノリン蔞酸塩・1/2 水和物

DMF (0.48 ml) に例 (97) のナトリウム塩 (0.24 g) を
懸濁し、ジクロロメタン (4.8 ml) を加え、室温にてヒ
ドロキシベンゾトリアゾール (0.074 g) 及びウォーター
ソルブドカルボジイミド塩酸塩 (WSC, 0.096 g) を加え
た後、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (0.07 ml) を

Anal.: Calcd C, 62.03; H, 5.96; N, 6.20; Cl, 10.46
Found C, 62.09; H, 5.76; N, 6.34; Cl, 10.48

IR (KBr) cm⁻¹: 3430, 3260, 1640

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.35-2.38 (14H, m), 2.00 (3
H, s), 2.76-2.84 (2H, m), 3.53-3.91 (3H, m), 4.39-
4.74 (2H, m), 5.53 (1H, bs), 7.07-7.42 (12H, m)

【0153】

【例99】5-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン
-1-イル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N,N-ジメチルペ
ンタンアミド蔞酸塩・2 水和物

ジクロロメタン (9.6 ml) に例 (97) のナトリウム塩
(0.48 g) を懸濁し、室温にてヒドロキシベンゾトリア
ゾール (0.15 g) 及びウォーターソルブドカルボジイミ

Anal.: Calcd C, 54.55; H, 6.37; N, 6.81; Cl, 11.50
Found C, 54.97; H, 6.15; N, 6.81; Cl, 11.59

IR (KBr) cm⁻¹: 3420, 3280, 1670, 1640

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.24-1.83 (4H, m), 1.97-2.3
9 (8H, m), 2.02 (3H, s), 2.76-2.79 (2H, m), 2.94
(3H, s), 2.96 (3H, s), 3.70 (1H, t, J = 7 Hz), 5.4
9 (1H, bs), 7.13-7.45 (8H, m)

例 (98) と同様の方法により、例 (100)~(108) の化合

物の標題化合物 (3.81 g、収率 63.8 %) を得た。

MS m/z: 476 (M⁺; Cl = 35)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.44-2.44 (12H, m), 2.02 (3
H, s), 2.75-2.78 (2H, m), 3.53 (1H, t, J = 7 Hz),
3.67 (3H, s), 5.48 (1H, bs), 7.13-7.52 (8H, m)

【0151】

【例97】5-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン
-1-イル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)ペンタン酸ナト
リウム・2.5 水和物

メタノール (40 ml) に例 (96) のエステル (3.81 g) を
溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (8.4 ml) を加
え、終夜攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチル中で標題
結晶物 (3.95 g、収率 93.3 %) を得た。

m. p. 161-163°C

MS m/z: 485 (M⁺; Cl = 35)

加え6時間還流した。反応液を酢酸エチルに希釈し、0.
2 N 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄
後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去した。残渣
をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、クロ
ロホルム-酢酸エチル-エタノール (4:1:1) で溶出され
る分画に蔞酸 (0.036 g) を加え、エタノール-イソプロ
ピルエーテルを用いて再結晶を行い標題化合物 (0.19
g、収率 62.1 %) を得た。

m. p. 212-213°C

MS m/z: 577 (M⁺; フリー体, Cl = 35)

ド塩酸塩 (0.21 g) を加えた後、ジメチルアミン塩酸塩
(0.25 g) 及びトリエチルアミン (0.42 ml) を加え、終
夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和重
曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥
し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフ
ィーを用いて精製し、クロロホルム-酢酸エチル-エタ
ノール (2:1:1) で溶出される分画に蔞酸 (0.045 g) を加
え、エタノール-イソプロピルエーテルを用いて再結晶
を行い標題化合物 (0.25 g、収率 44.4 %) を得た。

m. p. 221-222°C

MS m/z: 489 (M⁺; フリー体, Cl = 35)

物を得た。

【0154】

【例100】5-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジ
ン-1-イル)-N,N-ジベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニ
ル)ペンタンアミド蔞酸塩

m. p. 193-194°C

MS m/z : 641 (M⁺ ; フリー体, Cl = 35)

Anal.: Calcd C, 65.57 ; H, 5.92 ; N, 5.74

IR (KBr) cm⁻¹ Found C, 65.21 ; H, 5.86 ; N, 5.71

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.26-1.80 (4H, m), 1.98-2.3
6 (8H, m), 2.01 (3H, s), 2.69-2.73 (2H, m), 3.68
(1H, t, J = 7 Hz), 4.28 (1H, d, J = 7 Hz), 4.32 (1
H, d, J = 15 Hz), 4.48 (1H, d, J = 7 Hz), 4.95 (1

Anal.: Calcd C, 57.88 ; H, 5.99 ; N, 6.74 ; Cl, 11.39

Found C, 57.49 ; H, 6.28 ; N, 6.69 ; Cl, 11.20

IR (KBr) cm⁻¹ : 3440, 3350, 1640

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.25-1.79 (4H, m), 1.99 (3
H, s), 2.04-2.38 (8H, m), 2.73-2.77 (2H, m), 3.30-
3.69 (9H, m), 5.54 (1H, bs), 7.09-7.40 (8H, m)

【0156】

Anal.: Calcd C, 69.69 ; H, 6.32 ; N, 6.59 ; Cl, 11.12

Found C, 69.80 ; H, 6.25 ; N, 6.60 ; Cl, 11.53

IR (KBr) cm⁻¹ : 3300, 1650

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.41-1.82 (4H, m), 2.00 (3
H, s), 2.06-2.38 (8H, m), 2.72-2.76 (2H, m), 3.37
(1H, t, J = 7 Hz), 5.49 (1H, bs), 6.14 (1H, bs),
6.19 (1H, d, J = 7 Hz), 7.00-7.03 (2H, m), 7.14-7.
41 (16H, m)

Anal.: Calcd C, 63.75 ; H, 7.26 ; N, 7.96 ; Cl, 13.44

Found C, 63.68 ; H, 7.65 ; N, 7.94 ; Cl, 13.65

IR (KBr) cm⁻¹ : 3300, 1660, 1640

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.30 (9H, m), 1.48-1.70 (4
H, m), 2.02 (3H, s), 2.14-2.41 (8H, m), 2.76-2.80
(2H, m), 3.14 (1H, t, J = 7 Hz), 5.28 (1H, bs), 5.
49 (1H, bs), 7.16-7.41 (8H, m)

【0158】

Anal.: Calcd C, 65.09 ; H, 7.28 ; N, 7.59 ; Cl, 12.81

Found C, 65.36 ; H, 7.31 ; N, 7.61 ; Cl, 13.18

IR (KBr) cm⁻¹ : 3300, 1650

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.97-1.81 (14H, m), 2.02 (3
H, s), 2.10-2.42 (8H, m), 2.77-2.80 (2H, m), 3.21
(1H, t, J = 7 Hz), 3.68-3.78 (1H, m), 5.34 (1H, b
s), 5.48 (1H, bs), 7.15-7.42 (8H, m)

【0159】

Anal.: Calcd C, 64.97 ; H, 6.47 ; N, 7.10 ; Cl, 11.99

Found C, 65.41 ; H, 6.58 ; N, 7.04 ; Cl, 11.79

IR (KBr) cm⁻¹ : 3300, 1650

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.37-1.75 (4H, m), 2.01 (3
H, s), 2.08-2.37 (8H, m), 2.69-2.73 (2H, m), 3.26
(1H, t, J = 7 Hz), 3.74 (3H, s), 4.36-4.38 (2H,
m), 5.48 (1H, bs), 6.00 (1H, bs), 6.81-6.91 (2H,
m), 7.11-7.39 (10H, m)

Anal.: Calcd C, 71.02 ; H, 6.43 ; N, 6.54 ; Cl, 11.03

Found C, 70.76 ; H, 6.48 ; N, 6.46 ; Cl, 11.33

IR (KBr) cm⁻¹ : 3300, 1650

H, d, J = 15 Hz), 5.48 (1H, bs), 7.05-7.48 (18H, m)

【0155】

【例101】 4-(5-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリ
ジン-1-イル)-2-(ジクロロフェニル)ペンタノイル)

モルホリン硫酸塩

m.p. 181-182°C

MS m/z : 531 (M⁺ ; フリー体, Cl = 35)

【例102】 5-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジ

ン-1-イル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-ジフェニル
メチルペンタンアミド・1/2 水和物

m.p. 192-193°C

MS m/z : 627 (M⁺ ; Cl = 35)

【0157】

【例103】 5-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジ
ン-1-イル)-2-(ジクロロフェニル)-N-tert-ブチルペンタ
ンアミド・1/2 水和物

m.p. 176-177°C

MS m/z : 517 (M⁺ ; Cl = 35)

【例104】 5-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジ
ン-1-イル)-N-シクロヘキシル-2-(3,4-ジクロロフェニ
ル)ペンタンアミド・1/2 水和物

m.p. 181-182°C

MS m/z : 543 (M⁺ ; Cl = 35)

【例105】 5-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジ
ン-1-イル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(2-メトキ
シベンジル)ペンタンアミド・1/2 水和物

m.p. 92 °C ~ (foam)

MS m/z : 581 (M⁺ ; Cl = 35)

【0160】

【例106】 5-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジ
ン-1-イル)-2-(ジクロロフェニル)-N-(1,2-ジフェニ
ルエチル)ペンタンアミド

m.p. 196-198°C

MS m/z : 641 (M⁺ ; Cl = 35)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.34-1.73 (4H, m), 2.00 &

2.01 (合わせて 3H,それぞれ s), 2.05-2.42 (8H, m), 2.69-2.74 (2H, m), 2.89-3.14 (2H, m), 3.20-3.27 (1H, m), 5.20-5.25 (1H, m), 5.47 (1H, d, J = 5 Hz), 5.76 (1H, bs), 6.85-7.40 (18H, m)

【0161】

Anal.: Calcd C, 57.57 ; H, 4.83 ; N, 6.10 ; Cl, 10.30

Found C, 58.38 ; H, 5.59 ; N, 6.10 ; Cl, 10.12

IR (KBr) cm^{-1} : 3300, 1650

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.39-1.82 (4H, m), 2.00 (3H, s), 2.07-2.40 (8H, m), 2.72-2.75 (2H, m), 3.42 (1H, d, J = 7 Hz), 4.40 (1H, d, J = 6 Hz), 4.41 (1/2H, d, J = 6 Hz), 4.50 (1/2H, d, J = 6 Hz), 5.49 (1H, bs), 6.31 & 6.32 (合わせて 1H,それぞれ bs), 7.12-7.43 (8H, m), 7.60 (2H, s), 7.76 (1H, s)

【0162】

【例108】5-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル)-N-(2-アダマンチル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)ペンタンアミド

m.p. 197-199°C

【例107】5-(4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)ペンタンアミド

m.p. 86 °C ~ (foam)

MS m/z : 687 (M^+ ; Cl = 35)

MS m/z : 595 (M^+ ; Cl = 35)

Anal.: Calcd C, 68.45 ; H, 7.26 ; N, 7.04

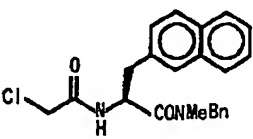
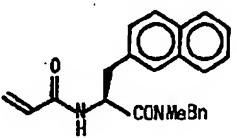
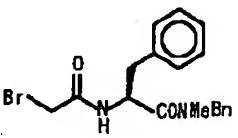
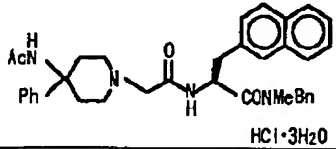
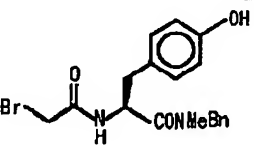
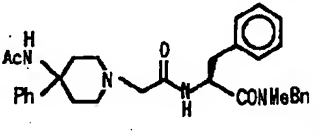
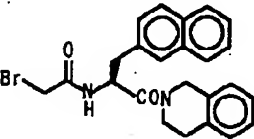
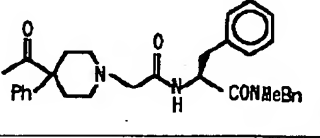
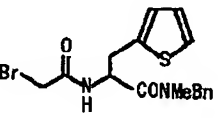
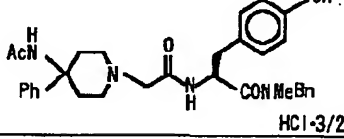
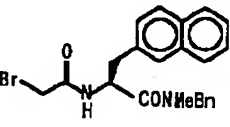
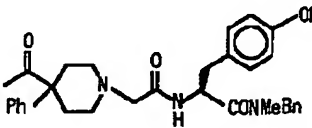
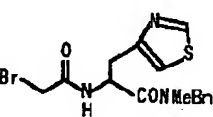
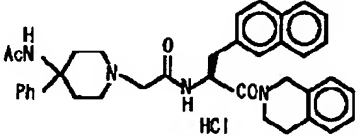
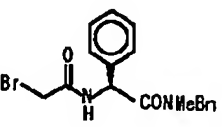
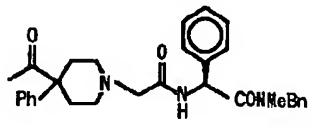
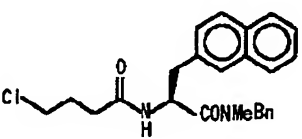
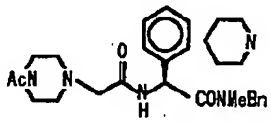
IR (KBr) cm^{-1} : 3320, 1680

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.41-1.90 (18H, m), 2.01 (3H, s), 2.05-2.42 (8H, m), 2.76-2.80 (2H, m), 3.29 (1H, d, J = 7 Hz), 4.00 (1H, d, J = 8 Hz), 5.49 (1H, bs), 5.72 (1H, d, J = 8 Hz), 7.17-7.45 (8H, m)

以下に上記例で製造された化合物の化学式を示す。

【0163】

【化13】

1		10	
2		11	 HCl·3H ₂ O
3		12	 HCl
4		13	 HCl
5		14	 HCl·3/2H ₂ O
6		15	
7		16	 HCl
8		17	
9		18	

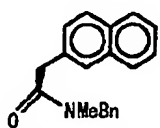
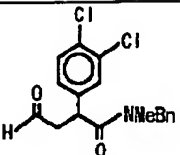
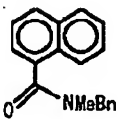
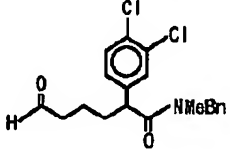
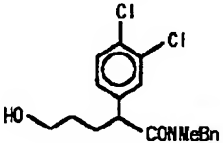
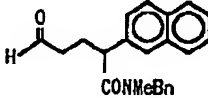
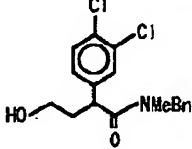
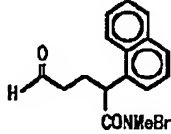
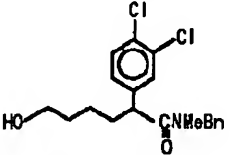
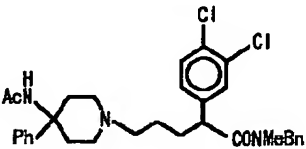
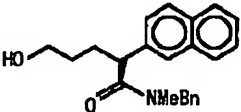
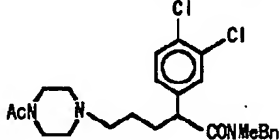
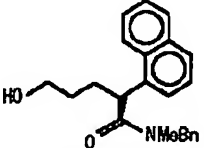
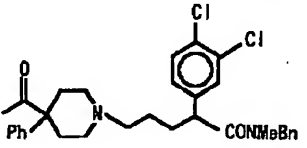
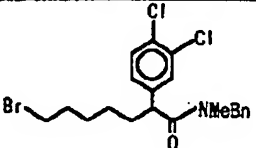
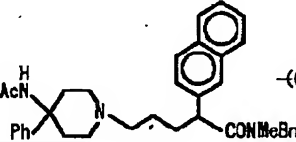
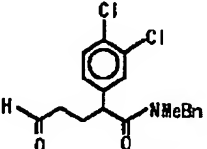
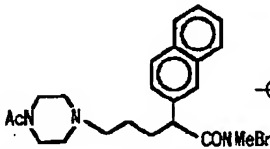
【0164】

【化14】

19		28	
20		29	
21		30	
22		31	
23		32	
24		33	
25		34	
26		35	
27		36	

【0165】

【化15】

37		46	
38		47	
39		48	
40		49	
41		50	
42		51	
43		52	 HCl·H ₂ O
44		53	 -(CO ₂ H) ₂
45		54	 -(CO ₂ H) ₂ ·H ₂ O

【0166】

【化16】

55	 - (CO ₂ H) ₂ · 1.5 H ₂ O	64	 - (CO ₂ H) ₂ · 1/2 H ₂
56	 - (CO ₂ H) ₂ · H ₂ O	65	 - (CO ₂ H) ₂ · H ₂ O
57	 - (CO ₂ H) ₂ · 1.5 H ₂ O	66	 - (CO ₂ H) ₂ · 1.5 H ₂ O
58	 - (CO ₂ H) ₂ · H ₂ O	67	 - (CO ₂ H) ₂ · H ₂ O
59	 HCl · 1/2 H ₂ O	68	 HCl · 1/2 H ₂ O
60	 HCl · 1/2 H ₂ O	69	 HCl · 1/2 H ₂ O
61	 HCl · H ₂ O	70	 HCl · H ₂ O
62	 - (CO ₂ H) ₂ · H ₂ O	71	 - (CO ₂ H) ₂ · H ₂ O
63	 - (CO ₂ H) ₂	72	 - (CO ₂ H) ₂

【0167】

【化17】

73	 HCl	82	
74	 HCl	83	
75	 HCl	84	
76	 $-(CO_2H)_2 \cdot 1/2 H_2O$	85	
77	 $-(CO_2H)_2$	86	
78		87	
79		88	
80		89	
81		90	

【0168】

【化18】

91		100	
92		101	
93		102	
94		103	
95		104	
96		105	
97		106	
98		107	
99		108	

【0169】

【試験例1】

マウスにおける本発明の化合物の鎮痛作用

本発明の化合物の鎮痛作用潜在力を下記のようにジグモンド(Siegmund)らの方法(プロシーディング・ソサイエティ・エクスペリメンタル・バイオロジー・メディシン、第95巻、729頁、1957年)に準じて評価した。実験前日より約16時間絶食させた体重約20グラムのddY 雄性マウス(日本エスエルシー)を一群5~10匹用いた。被検化合物を生理的食塩液又は0.5%カルボキシメチル

セルロース液に溶解ないし懸濁して腹腔内に注射した。投与5分後に0.03%のフェニルパラベンゾキノンを0.1ml/マウスとなるように腹腔内に注射し、その5分後から10分間マウスが行う苦悶(ライジング反応)の数を計測した。生理的食塩液のみ、またはカルボキシメチルセルロース液のみを注射した対照群の平均的苦悶数の1/2以下に減少したマウスを鎮痛作用有効動物と規定し、各薬用量につき有効動物数/使用動物数を求め、プロビット法によりED₅₀(50%有効量)を算出した。結果を以下の表に示す。これらの結果から、本発明の化合物が極めて

優れた鎮痛作用を有することが明らかである。

【0170】

【表1】

フェニルキノン苦悶試験

被検化合物 No. *	鎮痛作用 (腹腔内投与) ED ₅₀ (mg/ml)
11	2.6
16	5.2
73	1.3
50	0.70
53	0.27
54	4.3
75	0.61
56	0.55
57	2.7

* 実施例中の化合物番号

【0171】

【発明の効果】本発明の化合物はモルヒネにも匹敵する強力な鎮痛作用を有しているので、本発明の化合物は鎮痛剤などの医薬の有効成分として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 211/62			C 0 7 D 211/62	
277/30			277/30	
295/18			295/18	A
295/20			295/20	A
401/12	2 1 1		401/12	2 1 1
471/10	1 0 3		471/10	1 0 3
// A 6 1 K 31/40	AAH		A 6 1 K 31/40	AAH
31/425			31/425	
31/495			31/495	

(72)発明者 増子 英一
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72)発明者 深沢 徹也
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72)発明者 蔵田 等司
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内